

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**DISFUNÇÕES OLFATIVAS E GUSTATIVAS
NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19**

Yasmim Florentino da Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Carolina Demarchi Munhoz

São Paulo

2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
METODOLOGIA	4
INTRODUÇÃO	5
1. PREVALÊNCIA DAS OGDs ASSOCIADAS À COVID-19	8
1.1. Principais resultados encontrados em revisões bibliográficas.....	8
1.2. OGDs na COVID-19 <i>versus</i> em outras patologias respiratórias.....	10
1.3. Tempo de início e desaparecimento dos sintomas	11
1.4. Casos persistentes	12
1.5. Possível subnotificação pelo não uso de testes validados	13
1.6. Impactos das variantes do vírus SARS-CoV-2 e da vacinação nas OGDs .	15
1.7. Diferenças regionais.....	17
1.8. Fatores de risco.....	19
2. POSSÍVEIS MECANISMOS DAS OGDs NA COVID-19	20
2.1. Hipóteses sobre mecanismos das disfunções olfativas na COVID-19	20
2.1.1. Dano nas células epiteliais de suporte do epitélio olfatório	23
2.1.2. Envolvimento da NRP-1 e SEMA3A.....	24
2.1.3. Mecanismo da lesão celular não-autônoma	25
2.2. Hipóteses sobre mecanismos das disfunções olfativas na COVID-19	27
3. IMPACTO DAS OGDs NO BEM-ESTAR E NA QUALIDADE DE VIDA	31
4. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS ESTUDADAS PARA OGDs	35
4.1. Estratégias não farmacológicas	35
4.2. Estratégias farmacológicas	37
4.2.1. Corticosteroides	39
4.2.2. Suplementação de zinco	40
4.2.3. Xantinas	40
4.2.4. Suplementação de ômega-3	42
4.2.5. Vitamina A intranasal.....	42
4.2.6. Outros.....	42
CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	46

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE2	enzima conversora de angiotensina 2
ALA	ácido alfa-lipóico
AMPC	adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APN	aminopeptidase N
ATP	adenosina trifosfato
BRA	bloqueador de receptor de angiotensina II
BRS	Sociedade Britânica de Rinologia
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>US. Food and Drug Administration</i>
GPCR	receptor acoplado à proteína G
iECA	inibidor de enzima conversora de angiotensina
MERS	<i>Middle East respiratory syndrome</i>
NIDCD	<i>National Institute on Deafness and Other Communication Disorders</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NRP-1	neurofilina-1
OGD	disfunções olfativas e gustativas
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORN	neurônios receptores olfatórios
RBD	domínio ligador ao receptor
SEMA3A	semaforina-3A
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SNC	sistema nervoso central
SNOT	<i>Sino-nasal Outcome Test</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TMPRSS2	protease transmembrana serina 2

RESUMO

FLORENTINO, Y. **Disfunções olfativas e gustativas no contexto da pandemia de COVID-19**. 2022. 59 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: COVID-19; olfato; paladar; disfunções.

INTRODUÇÃO: A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, resultou em uma das principais pandemias da história. Dentre seus sintomas, destaca-se as disfunções olfativas e gustativas (OGDs), principal manifestação extrapulmonar. **OBJETIVOS:** Elencar os principais pontos acerca do tema, desde prevalência e variáveis que interferem nesse número, possíveis mecanismos fisiopatológicos, impacto na qualidade de vida e alternativas terapêuticas estudadas. **METODOLOGIA:** Por meio do uso de base de dados científicas, a busca por termos relativos à temática foi feita, junto à montagem de uma revisão integrativa dos dados encontrados. **DISCUSSÃO:** OGDs afetam cerca de 40-50% dos casos de COVID-19, mostrando-se também mais frequentes na infecção por SARS-CoV-2 do que em outras patologias do trato respiratório. Casos persistentes são relatados também, perdurando por semanas ou meses. Algumas variáveis impactaram a prevalência de OGDs, como as variantes do SARS-CoV-2 e diferenças populacionais, além do uso de testes sensoriais validados para coleta dos dados. Os principais mecanismos elencados para as OGDs dizem respeito à lesão epitelial causada pela invasão viral e eventos pró-inflamatórios como consequência. Os impactos dessas condições na qualidade de vida de pacientes são múltiplos, englobando principalmente hábitos alimentares, insegurança frente a possíveis perigos e questões relacionadas à saúde mental. Não há terapias farmacológicas atualmente aprovadas para o tratamento de OGDs, sendo o treino olfativo e gustativo a opção mais indicada para o manejo desses pacientes. **CONCLUSÃO:** O trabalho aborda os principais tópicos sobre OGDs durante a COVID-19 relatados em literatura, fornecendo um panorama amplo e detalhado do assunto. Assim, destaca-se a importância do olhar do profissional de saúde ao cuidado do paciente com OGDs, visto a gama de eventos possivelmente associados à condição e suas consequências ao paciente.

ABSTRACT

INTRODUCTION: COVID-19, caused by SARS-CoV-2, resulted in one of the most significant pandemics in history. Among its symptoms, olfactory and gustatory dysfunctions (OGDs), the primary extrapulmonary manifestation, stand out.

OBJECTIVES: List the main points of this subject, from the prevalence and the variables that interfere in this number, possible pathophysiological mechanisms, impact on quality of life, and therapeutic alternatives studied. **METHODOLOGY:**

Through scientific databases, the search for terms related to the theme was carried out, together with an integrative review of the data collected. **DISCUSSION:** OGDs

affect about 40-50% of COVID-19 cases and are more frequent in SARS-CoV-2 infection than in other respiratory tract pathologies. Persistent cases are also reported,

lasting for weeks or months. Some variables impacted the prevalence of OGDs, such as SARS-CoV-2 variants and population differences, in addition to using validated

sensory tests for data collection. The main mechanisms for OGDs are related to epithelial disruption caused by viral invasion and pro-inflammatory events. The impacts

of these conditions on patients' quality of life are multiple, encompassing mainly eating habits, insecurity in the face of possible dangers, and issues related to mental health.

No pharmacological therapies are currently approved for treating OGDs, and olfactory and gustatory training is the most indicated option for managing these patients.

CONCLUSION: This report addresses the main topics on OGDs during COVID-19 reported in the literature, providing a broad and detailed overview of this subject. Thus, the health professional's view of patients' care with OGDs is highlighted, given the range of events possibly associated with the condition and its consequences for the patient.

Keywords: COVID-19; smell; taste; dysfunctions

METODOLOGIA

Para o presente trabalho de revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa em bases de dados on-line de cunho científico, como o PubMed, Google Scholar, ScienceDirect e Scielo. Os termos pesquisados isoladamente ou em associação, tanto em inglês quanto em português, foram: “coronavirus”, “SARS-COV-2”, “COVID-19”, “pandemia”, “olfato”, “paladar”, “disfunções olfativas”, “disfunções gustativas”, “gosto”, “cheiro”, “odor”, “anosmia”, “hiposmia”, “parosmia”, “disosmia”, “fantosmia”, “ageusia”, “hipogeusia”, “parageusia”, “disgeusia” e “quimiossensorial”. O filtro aplicado para os trabalhos encontrados foi a data de publicação a partir de 2020, com exceção daqueles relativos a disfunções quimiossensoriais relacionadas a outras condições que não a COVID-19. Foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos materiais encontrados, com a exclusão daqueles fora do escopo do trabalho de conclusão de curso, e posterior leitura crítica dos que se enquadram em algum destes tópicos. Artigos referenciados nos trabalhos encontrados também foram passíveis de inclusão nessa revisão bibliográfica. Para coleta de informações obtidas por anamnese e relato de pacientes, houve preferência na utilização de revisões e meta-análises já disponibilizadas na literatura, caso aplicável.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa responsável pelo estado pandêmico que rege o mundo desde 2020. Tendo seu primeiro caso reportado em 2019 em Wuhan, na República Popular da China, o alastramento da infecção e sua gravidade foram tamanhas que, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) caracterizou-a como pandemia, devido à alta taxa de distribuição geográfica da doença (OPAS/OMS, [s.d.]). Desde então, o mundo acumula mais de 600 milhões de casos confirmados e mais de 6,4 milhões de mortes. Apenas o Brasil soma 34 milhões de casos, com 680 mil mortes (dados de setembro/2022) (WHO, 2022a). No país, o estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional em decorrência da infecção pelo coronavírus ficou vigente de 03/02/20 a 22/04/22 (BRASIL, 2020, 2022).

A patologia em questão é causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que faz parte da família de *Coronaviridae* junto com outros dois vírus: o SARS-CoV-1, patógeno da síndrome respiratória aguda grave (SARS), e o MERS-CoV, patógeno da síndrome respiratória do Oriente Médio, estes detectados pela primeira vez em 2003 e 2012, respectivamente (WHO, 2020). No decorrer da pandemia, cinco variantes de preocupação foram divulgadas pela OMS, como demonstrado na **Tabela 1** (WHO, 2022b). A identificação de variantes é necessária neste contexto pois certas alterações no vírus podem afetar a incidência de infecções, gravidade de sintomas e, conseqüentemente, a letalidade associada a este.

TABELA 1 – VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO ELENCADAS PELA OMS ATÉ SETEMBRO DE 2022

Denominação da OMS	Linhagem Pango	Primeira vez documentada
Alpha	B.1.1.7	Reino Unido, setembro de 2020
Beta	B.1.351	África do Sul, maio de 2020
Gamma	P.1	Brasil, novembro de 2020
Delta	B.1.617.2	Índia, outubro de 2020
Omicron ¹	B.1.1.529	Diversos países, novembro de 2021

Fonte: Adaptado de WHO (2022b).

Junto à propagação da COVID-19 no mundo e seus efeitos devastadores na sociedade, esforços coletivos da ciência culminaram no desenvolvimento e disponibilização de vacinas em tempo recorde para imunização contra essa doença.

¹ No caso da Omicron, essa variante recebe subclassificações em linhagens BA, devido a diferenças de aminoácidos na proteína spike e outras proteínas, além de diferenças notadas na transmissão e severidade entre elas. (WHO, 2022e)

Atualmente, a agência sanitária dos Estados Unidos (FDA) têm aprovadas duas vacinas para doença e quatro autorizadas para uso emergencial (FDA, 2022), enquanto a agência europeia EMA mantém seis vacinas autorizadas (EMA, 2022). No Brasil, a Anvisa aprovou quatro vacinas: Comirnaty (Pfizer/Wyeth), Coronavac (Butantan), Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) e Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca) (ANVISA, 2022). Com o advento da vacinação, mais de 12 bilhões de doses já foram administradas no mundo e, no Brasil, os dados trazem mais de 470 milhões de doses aplicadas, correspondendo a 80% da população alvo totalmente vacinada (mais de uma dose) (MATHIEU et al., 2022; WHO, 2022c).

O período de manifestação da COVID-19 nas populações foi marcado principalmente por sintomas como febre, tosse, cansaço, inflamação na garganta e dor de cabeça. Sintomas mais graves também foram evidentes, como é o caso da disfunção respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo e falência múltipla de órgãos, condições que podem deteriorar o estado do paciente e levá-lo ao óbito (WHO, [s.d.]; BOSCUCCI et al., 2021). Além disso, outros sintomas que receberam destaque nessa pandemia foram a perda e/ou alteração de olfato e/ou paladar. Sendo um dos sintomas extrapulmonares mais prevalentes na COVID-19, as alterações de paladar e olfato, também chamados de **disfunções olfativas e gustativas (OGDs**, do inglês *olfactory and gustatory dysfunctions*), ou disfunções quimiossensoriais, tornaram-se uma espécie de “marca” da doença, dando apoio ao diagnóstico positivo para a infecção (BOSCUCCI et al., 2021).

As **disfunções olfativas** são divididas em quatro classificações, segundo a última atualização do NIDCD²: anosmia, que representa a ausência de olfato; disosmia, termo geral que expressa situação em que há distorção ou ausência do olfato; hiposmia, quando há a diminuição da sensibilidade a odores; e parosmia, que seria qualquer doença ou perversão do olfato, principalmente em casos em que se percebe odores inexistentes (NIDCD, 2020). Já as **disfunções gustativas**, segundo o mesmo guia, dividem-se em três: ageusia, em que há a perda do sentido do paladar; disgeusia, sendo o termo geral para classificar a distorção ou ausência do paladar; e hipogeusia, situação em que ocorre a diminuição da sensibilidade ao paladar (NIDCD,

² O Instituto Nacional de Surdez e Outros Distúrbios da Comunicação (NIDCD, do inglês *National Institute on Deafness and Other Communication Disorders*), parte dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH, do inglês *National Institutes of Health*), agência de pesquisa estadunidense, é um órgão fomentador de pesquisas nos assuntos que englobam temas sobre audição, equilíbrio, paladar, olfato, voz, fala e linguagem.

2020). A última atualização da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), organizada pela OMS, categoriza os distúrbios do olfato e do paladar (MB41) em seis tipos: anosmia (MB41.0), parosmia (MB41.1), disgeusia (MB41.2), hiposmia (MB41.3), outros distúrbios do olfato e do paladar específicos (MB41.Y) e não específicos (MB41.Z) (WHO, 2022d).

As OGDs não são condições exclusivas da COVID-19, sendo as disfunções olfativas já documentadas no passado em pacientes com doenças nasais e sinusais, infecções no trato respiratório superior, traumatismo craniano, doenças neurodegenerativas (como doença de Alzheimer e doença de Parkinson) e induzidas por compostos químicos. No caso de disfunções gustativas, ela pode estar presente nas infecções orais e periorais, paralisia de Bell, doenças neurodegenerativas, procedimentos odontológicos e associada ao uso de medicamentos (BROMLEY, 2000; LOZADA-NUR et al., 2020).

Mesmo que na COVID-19 as OGDs sejam transitórias na maioria dos casos, cerca de 10% dos infectados relatam persistência desses sintomas a longo prazo (PARMA et al., 2020; WATSON et al., 2021; XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022). É importante ressaltar que os desfechos da infecção por SARS-CoV-2 variam de indivíduo a indivíduo, inclusive, há casos reportados de pacientes assintomáticos ou que vivenciaram apenas alguma OGD como sintoma. Entretanto, é fato que os impactos da alteração de olfato e paladar são diversos e estão intimamente ligados à qualidade de vida (tanto física quanto mental) (VAIRA et al., 2022a). Ainda, deficiências na percepção quimiossensorial afetam a escolha, preparo e ingestão de alimentos, principalmente em idosos, podendo resultar em perda de peso e do prazer alimentar, insuficiência nutricional e prejuízo na imunidade, além de interferir no humor, incapacitar a percepção de perigos e impactar na vida social e bem-estar emocional (BROMLEY, 2000; WATSON et al., 2021).

Considerando a magnitude e o impacto da pandemia pelo coronavírus SARS-CoV-2 junto à manifestação de OGDs e seus possíveis impactos na vida do paciente (sejam a longo prazo ou não), este presente trabalho buscou elencar a prevalência desses sintomas associados à COVID-19 (destacando variáveis que interferem nos números), revisar as hipóteses até então pontuadas quanto aos mecanismos que justifiquem o aparecimento dessas condições, aprofundar-se no impacto dessas no estilo de vida e bem-estar individual, além de coletar possíveis linhas terapêuticas (farmacológicas ou não) estudadas atualmente na literatura.

1. PREVALÊNCIA DAS OGDs ASSOCIADAS À COVID-19

Antes de apresentar os dados relativos à prevalência das OGDs divulgadas na literatura do final de 2019 até os dias atuais, é importante pontuar que estudos acerca da perda de olfato na COVID-19 são duas vezes mais frequentes daqueles sobre perda de paladar (CATTON; GARDNER, 2022). Há algumas razões elencadas pelos autores, como a baixa frequência da perda do paladar antes do surgimento do SARS-CoV-2, além da menor capacidade de sentir sabores poder estar associada à perda olfativa do que puramente à perda gustativa (CATTON; GARDNER, 2022; XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022).

A seguir, serão levantados os principais dados coletados sobre a prevalência das OGDs na COVID-19 com base em revisões e estudos de meta-análise, além de destacar outros trabalhos que comparam esses sintomas com outras patologias do sistema respiratório, que também podem resultar em manifestações semelhantes. Foi observado também qual foi a média de tempo para aparecimento e desaparecimento desses sintomas, a proporção de pacientes impactados por casos persistentes, além de possíveis fatores que podem afetar a prevalência de OGDs na COVID-19, como variantes do vírus, diferenças interpessoais e regionais, junto a métodos utilizados para coleta desses dados e o impacto da vacinação nesses casos.

1.1. Principais resultados encontrados em revisões bibliográficas

Esmaeli et al. (2021), em seu trabalho de revisão, coletaram estudos publicados de 2019 a maio de 2020 dentro de seus critérios de inclusão (22 estudos) em que, a partir de uma meta-análise de efeito aleatório (considerando intervalo de confiança de 95%), chegou-se à prevalência global de qualquer disfunção olfativa, anosmia e hiposmia de 55%, 40% e 40%, respectivamente. Quando o mesmo foi feito para qualquer disfunção gustativa, ageusia e disgeusia, chegou-se em valores de 41%, 31% e 34%, respectivamente (ESMAEILI et al., 2021).

Na meta-análise feita pelo grupo de Kim et al. (2021), que englobou 55 estudos conduzidos em 2020 em 19 países (totalizando 13.527 pacientes com COVID-19), para prevalência de disfunção olfativa a partir do modelo de efeitos aleatórios, chegou-se a 51,4%, enquanto 47,5% para a prevalência de disfunção

gustativa. Ressalta-se que, nessa revisão, houve uma grande heterogeneidade de trabalhos analisados, com a variação de parâmetros desde inclusão ou não de pacientes hospitalizados, uso de métodos validados de avaliação das OGDs ou simples questionários (KIM et al., 2021).

Tong et al. (2020), ao coletar artigos publicados até abril de 2020, observaram resultados semelhantes. Em sua revisão sistemática, utilizando estudos que reportaram disfunção olfativa (nº de pacientes = 1.627), a prevalência obtida entre pacientes com COVID-19 foi de 52,73%, enquanto estudos sobre disfunção gustativa (nº de pacientes = 1.390) mostram uma prevalência de 43,93% (TONG et al., 2020).

No trabalho de Wu et al., após selecionar artigos de janeiro de 2020 a setembro de 2020 (19 artigos elegíveis em seus critérios), a prevalência combinada para alterações de olfato foi de 53,56%, enquanto para alterações de paladar, 43,93%, resultados esses muito próximos aos encontrados por Tong et al., conforme citado acima. Ainda, o estudo traz a comparação com sintomas de febre, tosse e fadiga, que tiveram prevalência encontrada de 62,22%, 64,74% e 56,74%, respectivamente. Esses resultados reforçam que, ainda que as OGDs na COVID-19 sejam comuns, elas não são os sintomas mais frequentes entre os infectados (WU et al., 2022).

Ao reunir 104 trabalhos de 2020 (nº de pacientes = 38.198), von Bartheld, Butowt e Hagen (2020) chegaram em uma prevalência aleatória estimada para disfunção olfativa de 43,0% e para disfunção gustativa, 44,6%, totalizando 47,4% para disfunções quimiossensoriais no geral. Esses valores diferem parcialmente dos aqui citados, já que houve uma menor ocorrência de alterações de olfato, principalmente ao comparar com as de paladar (VON BARTHELD; BUTOWT; HAGEN, 2020).

No caso de Hannum et al. (2022), ao selecionar artigos sobre disfunções gustativas publicados em 2020 e 2021 que cumpriam com os critérios estabelecidos pelo grupo, a análise de 241 trabalhos apontou que 39,2% dos pacientes positivos para COVID-19 reportaram perda ou alteração de paladar (HANNUM et al., 2022).

Raros são os trabalhos brasileiros encontrados acerca da temática. A fim de evidenciar dados coletados no país, um estudo prospectivo observacional foi realizado em São Paulo, com dados de 655 pacientes coletados por questionários eletrônicos ou anamnese durante internações, revelando prevalência de 82,4% de autorrelato de disfunção olfativa e 76,2%, de gustativa. (BRANDÃO NETO et al., 2020)

Observando os dados elencados acima de um ponto de vista generalista, é possível concluir que as disfunções que afetam o sistema olfatório foram mais

frequentemente reportadas em relação àquelas que afetam o sistema gustatório, já que a primeira categoria fica na escala de 50%, enquanto a segunda, na de 40%. Ainda, ressalta-se que as revisões presentes hoje em literatura englobam principalmente trabalhos de 2020, resultados esses que desconsideram efeitos de vacinação ou mudanças de variantes no mundo. Tais itens serão explorados mais a frente por meio dos resultados de trabalhos pontuais publicados mais recentemente.

1.2. OGDs na COVID-19 *versus* em outras patologias respiratórias

As principais comparações de disfunções quimiossensoriais dispostas na literatura tangem especialmente as disfunções olfativas, já que essas são comuns em resfriados, devido à obstrução nasal ou rinorreia (excesso de muco nasal), que diminui a percepção individual a sabores (HUART et al., 2020). Exemplos de infecções virais com o mesmo sintoma são aquelas causadas por rinovírus, vírus da parainfluenza e vírus de Epstein-Barr, em que o dano do epitélio olfatório é associado aos sintomas pós-infecção (DICPINIGAITIS, 2021). Entretanto, na infecção por SARS-CoV-2, disfunções quimiossensoriais podem estar presentes mesmo sem a obstrução da região nasal por muco (VAIRA et al., 2020b; SHELTON et al., 2022).

Em um estudo promovido pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e pela Acadêmica Brasileira de Rinologia, médicos foram consultados sobre pacientes com perda de olfato a partir de fevereiro de 2020. A partir de dados de 253 pacientes com esse sintoma, 72,3% testaram positivo para COVID-19, e 20,8%, não. Daqueles com resultado positivo, comparando os grupos com ferramentas estatísticas, pacientes com COVID-19 apresentaram menor taxa de recuperação total significativa (52,6% versus 70,3%) e maior tempo para a recuperação total (15 dias *versus* 10 dias) (KOSUGI et al., 2020).

Da mesma forma, Kosugi et al. (2020) encontrou uma tendência do aparecimento de OGDs em pacientes com teste positivo para COVID-19 em relação aos negativos, também observado no estudo promovido por Wagner et al. (2020), cujo objetivo principal foi a construção de uma plataforma on-line que identificasse possíveis casos positivos para a doença. Nesse processo, ao comparar resultados positivos e negativos de 77.167 pacientes e os sintomas reportados por cada um deles por meio de redes neurais, os autores verificaram que existe 27,1 vezes mais chances

de um paciente positivo para COVID-19 reportar anosmia e/ou disgeusia em comparação com uma paciente negativo (WAGNER et al., 2020).

Para ilustrar a temática com dados mais qualitativos, o estudo conduzido por Huart et al. (2020) selecionou dez pacientes com COVID-19, dez pacientes com resfriados agudos e dez pacientes-controle, e comparou possíveis impactos sensoriais nesses pacientes, por meio de testes validados. Durante o trabalho, percebeu-se que aqueles com COVID-19 pontuavam menos acertos nos testes de identificação e discriminação de odores em relação aqueles com resfriados. O mesmo ocorreu para o paladar, com falha na percepção majoritariamente dos sabores doce e amargo. Por outro lado, o trabalho relata também que os dois grupos tiveram taxas parecidas de recuperação dos sintomas (18 ± 6 dias), e apenas 3 dos 10 pacientes com COVID-19 recuperaram esses sentidos completamente (HUART et al., 2020).

Pelos dados pontuados acima, é notável a importância que deve ser dada às disfunções quimiossensoriais, considerando o impacto da pandemia e a grande chance de um paciente com COVID-19 apresentar esse(s) sintoma(s) em comparação a um paciente com diagnóstico diferente.

1.3. Tempo de início e desaparecimento dos sintomas

Determinar o tempo de aparecimento e desaparecimento de algum sintoma é consideravelmente difícil em contextos nos quais um paciente não é monitorado rigorosamente desde o início até o final do processo infeccioso. Essa questão torna-se mais complicada nos termos da COVID-19, em que a manifestação de um sintoma ocorre alguns dias posterior à infecção, além de que disfunções olfativas e gustativas podem se manter mesmo após o fim da infecção e cujo relato de sua temporariedade depende em grande peso da memória do paciente (que pode confundir ou esquecer a duração dos sintomas). Ademais, tendo em mente que a maioria dos relatos de OGDs no período tiveram como base respostas de questionários on-line, é possível também que alguns indivíduos tenham considerado estarem sem esses sintomas ou se recuperado totalmente, mesmo que isso não fosse verdade, puramente pelo fato da pessoa não ter sido submetida a um teste validado para tal avaliação (questão essa que será discutida posteriormente neste trabalho).

Entretanto, apesar de eventuais inconsistências e falta de precisão, esses relatos podem ser úteis para nortear a temporalidade desses sintomas. Um exemplo

foi a revisão bibliográfica promovida por Wu et al. (2020), que trouxe à luz que o início relatado de OGDs variou de 2 a 23 dias (mediana = 5,34 dias) entre pacientes com COVID-19, e que o tempo de recuperação foi de 7,21 dias ($\pm 12,93$ dias). Após acompanhar esses pacientes por um tempo médio de 30 dias, 41,74% deles ($\pm 10,14\%$) tiveram recuperação completa da OGD (WU et al., 2022). Vaira et al. (2020) em sua revisão, encontraram resultado semelhante, em que a maioria dos pacientes apresentaram alguma OGD no 5º dia de infecção (VAIRA et al., 2020a). No artigo de Butowt e von Bartheld (2021), comparando nove estudos, a duração de anosmia foi de aproximadamente 9 dias (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a).

Além disso, o trabalho de Spinato et al. (2020) traz uma noção do período desses sintomas em relação a outros comuns na COVID-19. Entre os 202 pacientes positivos para COVID-19 entrevistados em março de 2020, foi possível verificar que 64,4% relataram alguma alteração no paladar e/ou olfato, no qual 18,5% visualizaram o aparecimento de OGD antes de outros sintomas, 35,4% ao mesmo tempo e 41,5% após outros já terem se manifestado. Da mesma amostra, apenas 4,6% reportaram somente OGDs como manifestação clínica da COVID-19 (SPINATO et al., 2020). Os dados desse estudo são interessantes, já que, devido sua alta prevalência entre os pacientes com COVID-19, OGDs podem ser marcadores para o diagnóstico da infecção, porém não exclusivos, uma vez que o paciente pode vir a apresentar esses sintomas após a manifestação de outros (que já sinalizam a infecção). Assim, há a necessidade de cautela com o manejo do paciente, mesmo sem a confirmação de uma OGD para extrapolar um diagnóstico positivo de COVID-19.

1.4. Casos persistentes

Mesmo que a temporalidade das OGDs na COVID-19 seja marcada por períodos curtos, como comentado no tópico anterior, um dos pontos de maior atenção nessa temática durante a pandemia foram os casos persistentes, que duravam de semanas a meses. Esses tipos de casos ganharam sucesso nas redes sociais por meio de vídeos de indivíduos que não conseguiam reconhecer odores ou sabores tão característicos ao ser humano (como comer uma cebola crua e não sentir repulsão), mesmo após o fim da infecção por SARS-CoV-2.

Na meta-análise feita por Tan et al. (2022), que incluiu 18 estudos (3.699 pacientes), as taxas de autorrelato de disfunções persistentes do olfato e do paladar

foram de 5,6% e 4,4%, respectivamente. Ao observar esses pacientes após 30, 60, 90 e 180 dias, houve a recuperação do olfato em 74,1%, 85,8%, 90,0% e 95,7% desses, respectivamente. No mesmo período, mas considerando agora a recuperação do paladar, os dados apontam 78,8%, 87,7%, 90,3% e 98,0% de recuperação, respectivamente. Significativamente, pacientes com quadros de maior gravidade no início da infecção foram menos propensos em recuperar o olfato (TAN et al., 2022). Enfim, o trabalho em questão apresenta dados que dão suporte à hipótese de que perdas olfativas podem ser mais persistentes que as associadas ao paladar.

Além dele, um estudo prospectivo que utilizou como base o SNOT-22³ analisou 268 pacientes por meio de duas pesquisas (uma inicial e outra após 12 meses) a respeito de suas percepções individuais de olfato e paladar após diagnóstico da COVID-19. Da amostra de pacientes que declarou estar com alguma disfunção quimiossensorial no início do estudo, 69,5% deles confirmaram a recuperação após 12 meses, 21,9% relatam uma diminuição do sintoma, enquanto 8,6% afirmam que o sintoma piorou ou se manteve inalterado após esse período. Ainda, alinhado com os resultados apresentados por Tan et al. (2022), o trabalho também conclui que pacientes com piores desfechos (SNOT-22 \geq 4) ou com maior demora em receber o resultado negativo da COVID-19 (\geq 22 dias) tiveram maior risco de persistência de OGDs em relação aos outros participantes (BOSCOLO-RIZZO et al., 2022b).

Por fim, Alkodaymi et al. (2022) realizaram uma revisão bibliográfica coletando dados de pacientes infectados por SARS-CoV-2 que reportaram sintomas da COVID-19 persistentes em pelo menos 12 semanas após o período agudo da infecção. Nesse estudo, do 6º ao 9º mês após o início da infecção, dentre os sintomas mais comuns encontrados no período, destacou-se a perda de paladar e olfato, junto com tosse leve e dor de cabeça (ALKODAYMI et al., 2022). Ou seja, mesmo que OGDs não seja o sintoma mais prevalente no início da infecção por COVID-19, essas disfunções têm maior chance de persistirem a longo prazo, caso venham a se manifestar.

1.5. Possível subnotificação pelo não uso de testes validados

O momento pandêmico ocasionado pela COVID-19 exigiu que pacientes se mantivessem isolados em suas casas e que a busca por atendimento médico

³ SNOT-22 (do inglês *Sino-nasal Outcome Test*) é um teste que avalia a qualidade de vida de pacientes com rinosinusites a partir de desfechos determinados pela presença ou não de certos sintomas.

ocorresse em casos graves. Dessa forma, justificado pelo risco de infecção por meio do contato pessoal, uma grande parte dos relatos de OGDs na COVID-19 foram coletados após preenchimento de questionários eletrônicos, com base unicamente no autorrelato dos pacientes ou a partir de fichas médicas oriundas de anamnese (VAIRA et al., 2020a). Entretanto, sempre há a chance de haver subnotificação de OGDs quando seu reporte ocorre apenas com base no relato individual, sem a confirmação por algum exame médico ou teste validado. A partir dessa hipótese, alguns artigos exploraram essa questão ao comparar a razão de indivíduos que autorrelataram alguma disfunção quimiossensorial em relação aqueles que de fato apresentaram alguma após serem submetidos a testes.

Vaira et al. (2020a) questionaram 72 pacientes positivos para COVID-19 se eles percebiam ter alguma disfunção olfativa ou gustativa e, posteriormente, os submeteram a avaliações validadas para verificar o real impacto da infecção em suas percepções sensoriais. Da amostra total, 61% inicialmente reportaram alguma disfunção olfativa, no entanto, 83% dos pacientes tiveram algum sinal de dano olfativo durante os testes – valor evidentemente maior que o obtido por autorrelato. Por outro lado, para disfunções gustativas, 54% reportaram algum problema nesse sentido, enquanto na realidade, 49% de fato sofreram algum comprometimento – valor menor, mas próximo ao encontrado pelo autorrelato (VAIRA et al., 2020a).

O mesmo foi aplicado por Man et al. (2022), mas adicionando outra variável na análise: a mudança de variantes na COVID-19 junto ao efeito da vacinação. Em uma amostra de 40 casos estudada antes de agosto de 2020, 22% autorrelataram OGD, enquanto 52% apresentaram alguma perda sensorial pelo teste aplicado. De agosto de 2020 a dezembro de 2021 (período da variante Delta nos Estados Unidos), com 25 pacientes, 54,5% autorreportaram perdas de olfato e paladar, enquanto 100% da amostra teve alguma perda sensorial identificada no teste (MAN et al., 2022). Dessa forma, duas conclusões são possíveis nesse estudo: a primeira é a perda sensorial não é acuradamente detectada por autorrelato; segundo, que a mudança de variante pode aumentar a proporção de casos de OGDs associados à COVID-19, mesmo após vacinação completa. Por outro lado, esses dados permitem inferir que se o próprio indivíduo não nota graves perdas sensoriais em si mesmo, é possível que OGDs não comprometam a qualidade de vida em casos leves a moderados.

Além de estudos conduzidos para comparação do impacto de testes validados no relato de OGDs, algumas revisões compararam a prevalência desses sintomas

dependendo do método utilizado pelos pesquisadores. Kim et al. (2021) encontraram prevalência de disfunções olfativas e gustativas de 23,4% e 23,5% relatadas em anamnese, 52,1% e 53,2% por preenchimento de questionários, 72,9% e 68,5% por questionários validados (como o SNOT-22) e 69,2 e 48,4% por instrumentos validados, respectivamente, resultados esses que evidenciam a diferença entre os métodos (KIM et al., 2021). Na revisão de Tong et al. (2020), disfunções olfativas foram autorrelatadas em 36,64% dos indivíduos analisados, enquanto a prevalência dessas foi de 86,60% quando utilizados instrumentos validados (TONG et al., 2020). Entretanto, na revisão de Hannum et al. (2022) sobre disfunções gustativas, a comparação dos artigos de autorrelato e métodos validados não apresentou diferenças significativas entre as prevalências encontradas (HANNUM et al., 2022).

A hipótese que é possível levantar a partir desses dados é que, de fato, disfunções olfativas podem ser menos percebidas por critérios individuais e que, provavelmente, há subnotificação desses casos. Por outro lado, quando se fala das disfunções gustativas, sua prevalência é independente do método utilizado para coleta do dado ou menor em relação ao dado obtido por autorrelato. Porventura, o que pode ter acontecido nestes casos é que o impacto no paladar pode ser muito mais perceptível que aquele no olfato, visto que ele está diretamente ligado ao ato de comer – necessidade diária e constante do ser humano. Além disso, pode-se supor que a ausência do olfato pode não ser imediatamente percebida, além dos casos em que as alterações de olfato sejam apenas notadas quando um odor antes agradável ao indivíduo agora se apresente como repulsivo a esse.

1.6. Impactos das variantes do vírus SARS-CoV-2 e da vacinação nas OGDs

É fato que a pandemia foi marcada pela constante mudança de variantes do SARS-CoV-2, resultando em alterações de proteínas virais. Essas mudanças podem modificar a entrada do vírus no hospedeiro e, dessa forma, afetar a transmissibilidade e virulência dele, além de alterar o impacto causado pela infecção em um ser humano (WHO, 2022b). Essa questão foi pontuada em alguns trabalhos do período, quando autores perceberam que, em diferentes momentos da pandemia, havia maior relato de alguns sintomas em relação a outros. Essa particularidade também foi visualizada para as OGDs, principalmente no período da variante Delta e Ômicron (BOSCOLO-RIZZO et al., 2022b; VAIRA et al., 2022b; VIHTA et al., 2022).

Ao analisar a predominância de certos sintomas da COVID-19 ao longo do tempo, um estudo inglês coletou dados entre outubro de 2020 a abril de 2022 e observou que, em outubro de 2021, cerca de 45% dos pacientes sintomáticos apresentavam alguma OGD, enquanto, em janeiro a março de 2022, essa porcentagem variou de 12 a 16%. Assim, o trabalho evidenciou uma redução clara da perda de olfato e paladar no momento de manifestação da variante Ômicron. Menor também foi o relato de outros sintomas (tosse, febre, dor muscular, dor de cabeça e falta de ar), mas houve maior manifestação de dor de garganta. O trabalho, por fim, esclareceu que, com base nos dados brutos coletados pelo estudo, o desenvolvimento de OGDs foi menor durante a variante Alfa em comparação com a variante Delta, e menor na Ômicron, em relação a todas variantes anteriores (VIHTA et al., 2022).

Da mesma forma que Vihta et al. (2022) observaram uma menor queixa de OGDs no período da Ômicron, Boscolo-Rizzo et al. (2022) compararam uma amostra de pacientes entre março e abril de 2020 e outra entre janeiro e fevereiro de 2022 (período da Ômicron). No primeiro grupo, alterações de olfato e de paladar ocorreram em 62,6% e 57,4% dos pacientes, respectivamente, enquanto que as porcentagens levantadas no segundo grupo foram de apenas 24,6% e 26,9%, o que evidencia diferença estatisticamente significativa entre os períodos. Ressalta-se que 82,5% do segundo grupo já tinha sido submetido a duas doses de vacinação, fato que pode ter impactado esse resultado (BOSCOLO-RIZZO et al., 2022a).

A principal justificativa levantada para essas diferenças seria as possíveis variações da proteína spike do vírus entre as variantes. Um exemplo é a mutação D614G nessa proteína, reportada em períodos de maior prevalência de OGDs na Ásia. Na variante Ômicron, mesmo que essa mutação esteja presente, junto a ela existem outras mutações únicas na mesma proteína, o que pode justificar a menor taxa de relatos de OGDs. Além disso, nessa variante, a proteína spike é mais alcalina, fato que acarreta em uma menor solubilidade no muco e que, assim, leva à redução da ação no vírus no epitélio olfatório (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021b; BUTOWT; BILIŃSKA; VON BARTHELD, 2022). A variante Ômicron também tem certo grau de semelhança com o SARS-CoV-1: ambos têm uma maior dependência da via endossomal para entrada na célula e menor efetividade de fusão à membrana do hospedeiro – logo, menor seriam os impactos no epitélio olfatório por utilizar essa via de forma menos eficiente (principalmente se for considerado a expressão de fatores

de restrição endossomais pelas células do hospedeiro) (BUTOWT; BILIŃSKA; VON BARTHELD, 2022).

Além do mais, é importante lembrar que não há clareza ainda se o menor índice de casos de OGDs durante o período da variante Ômicron se deu por modificações do vírus, ou se é uma consequência direta e única da alta taxa de vacinação, já que ambos fatos ocorreram simultaneamente. Alguns dados são interessantes e podem agregar nesse ponto: por um lado, o estudo feito por Man et al. (2022) citado anteriormente demonstrou que todos de sua pequena amostra de 10 pacientes infectados pela variante Delta desenvolveram alguma OGD, cenário também em que praticamente todos já estavam vacinados com duas doses; por outro lado, no estudo de Boscolo-Rizzo et al. (2022), os participantes que apresentaram menor taxa de OGDs foram os referentes à variante Ômicron, também totalmente vacinados (BOSCOLO-RIZZO et al., 2022a; MAN et al., 2022).

Ao analisar especificamente a questão da vacinação contra COVID-19 no desenvolvimento ou não de OGD, Vaira et al. (2022a) obtiveram, a partir de relatórios médicos, que 62,3% e 53,6% dos pacientes englobados no estudo reportaram alguma disfunção olfativa e gustativa, respectivamente, entre agosto e setembro de 2021 – período da Delta, mesmo após completa vacinação. Esse resultado não é discrepante ao observado nas revisões já citadas no trabalho, mostrando baixo impacto da vacinação nessa amostra (VAIRA et al., 2022a).

Portanto, a partir dos dados apresentados acima, há notável destaque de OGDs durante o período de maior impacto da variante Delta, enquanto, durante a variante Ômicron, esses sintomas tornaram-se cada vez menos relevantes. Acerca da vacinação, não é possível chegar a uma conclusão sólida de seu impacto no desenvolvimento de OGDs. Hipóteses que avaliam a falta de diferença significativa desses casos mesmo após vacinação completa relatam a baixa resposta imunológica promovida pela vacina nas regiões das mucosas (menor IgA) (RUSSELL et al., 2020; BOSCOLO-RIZZO et al., 2022a).

1.7. Diferenças regionais

Revisões sistemáticas e meta-análises tem como objetivo reunir dados já coletados por autores anteriores, de forma que, através desse compilado, seja possível chegar a uma conclusão mais fidedigna e generalizada, que possa ser

aplicada em diferentes amostras populacionais. Entretanto, na temática desse trabalho, os principais estudos divulgados englobam a região da Europa e Ásia, que, muitas vezes, não são diferenciadas nos cálculos. Não considerar critérios populacionais como possíveis causas de alteração de prevalência de determinados sintomas pode, de forma ingênua, ignorar potenciais mecanismos que explicam a manifestação da doença no ser humano.

Dados interessantes que mostram o potencial em se estudar as diferenças populacionais de OGDs durante a pandemia é o estudo de Mao et al. (2020), feito nas primeiras semanas de 2020 em Wuhan, China: em uma amostra de 214 pacientes, apenas 5,1% apresentaram anosmia e 5,6%, ageusia – resultados extremamente menores ao levantados em outros trabalhos (MAO et al., 2020). Ao comparar essas porcentagens com as obtidas por Vaira et al. (2020), em seu estudo feito em abril de 2020 na Itália, 61,1% apresentaram disfunção olfativa e 54,2%, gustativa, valor bem maior daquele visto por Mao et al. (2020) mesmo com um pequeno período de tempo entre a coleta dos dados (VAIRA et al., 2020a).

A revisão de Kim et al. (2021) buscou identificar diferenças regionais quantitativas de OGDs na COVID-19. Os dados apresentados no estudo podem ser visualizados na **Tabela 2**. Ressalta-se que, nesse estudo, não foram incluídos dados de outras regiões do globo, como América do Sul. Dentre os resultados obtidos, a prevalência de OGDs no Leste Asiático foi significativamente menor que em outras regiões (KIM et al., 2021). A revisão concluiu também, utilizando seus dados obtidos e os de outros trabalhos, que há maior prevalência de disfunção olfativa em populações caucasianas do que nas do Leste Asiático (VON BARTHELD; HAGEN; BUTOWT, 2020; BUTOWT; VON BARTHELD, 2021b; KIM et al., 2021).

TABELA 2 – PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÕES OLFATIVAS E GUSTATIVAS EM DIFERENTES REGIÕES DO GLOBO (EM %)

Região	Prevalência de disfunções olfativas	Prevalência de disfunções gustativas
Leste Asiático	25,3	19,4
América do Norte	41,8	46,2
Europa	57,5	53,1
Oriente Médio	59,8	47,9

Fonte: KIM et al. (2021)

Considerando a variação dos dados entre regiões, diferenças étnicas seriam as de grande peso para essa questão, como diferentes variações na expressão da

enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) ou da protease transmembrana, serina 2 (TMPRSS2), responsáveis pela entrada no vírus no hospedeiro, além da potencial mutação filogenética que pode ter acontecido nesses espaços. Outro fator a ser contabilizado são as variações genéticas no vírus, implicando em mutações na proteína spike ou no domínio de ligação ao receptor (RBD). Por fim, a chance de ter acontecido uma subnotificação dos casos não pode ser descartada (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021b; KIM et al., 2021).

1.8. Fatores de risco

Além das possíveis variáveis que podem afetar as taxas de prevalência das disfunções quimiossensoriais durante a pandemia de COVID-19, alguns trabalhos levantam outros fatores que se mostraram significativos após comparar dois grupos distintos, como idade, sexo e severidade da doença.

Um dos possíveis fatores de risco para OGD está associado à idade: Vaira et al. (2020a) observaram que pacientes com mais de 50 anos apresentavam piores funções olfativas e gustativas. Em um trabalho anterior à pandemia foi apontada uma prevalência de 13,5% de OGDs em pessoas com mais de 40 anos, o que evidencia que a piora dos sintomas em idosos pode estar ligada à redução quimiossensorial decorrente do envelhecimento ou ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. (LOZADA-NUR et al., 2020; VAIRA et al., 2020a) Em um estudo recente, no entanto, há um dado que foge a essa estatística: durante a variante Delta, perdas de paladar ou olfato foram mais frequentes em adultos de 18 a 70 anos, e em menores níveis em pessoas mais velhas ou mais novas, mas sem diferença significativa durante o período da variante Ômicron (VIHTA et al., 2022). Hannum et al. (2022) trazem, em seu trabalho, que adultos de meia idade foram a maior proporção de indivíduos com perda de paladar (HANNUM et al., 2022).

Em relação ao sexo, Tan et al. (2022) e Hannum et al. (2022) relatam que mulheres tiveram menor chance de recuperar o olfato em comparação aos homens (HANNUM et al., 2022; TAN et al., 2022). O argumento levantado pelos autores é que o estrogênio entraria como regulador da expressão da ACE2 e de seu gene localizado no cromossomo X, aumentando sua expressão ou favorecendo heterodímeros que alteram a ligação do SARS-CoV-2 (GEBHARD et al., 2020; TAN et al., 2022).

Um achado curioso que foi comum entre alguns estudos é que pacientes com sintomas leves da COVID-19 eram mais propensos a relatar alguma OGD (KIM et al., 2021; GOSHTASBI et al., 2022; WU et al., 2022). Nesses estudos, pacientes que foram hospitalizados tinham menor chance em reportar OGD em comparação aos não hospitalizados. Uma hipótese levantada é que, em pacientes intubados, por exemplo, a chance de relato desse sintoma seria difícil pelo estado físico do paciente (WU et al., 2022). Ainda assim, essa diferença pode ajudar a identificar pacientes que potencialmente podem se tornar casos graves (GOSHTASBI et al., 2022).

Por fim, um outro fator que pode interferir no número de casos de disfunção gustativa é o próprio uso de medicamentos no cotidiano. Existem uma série de medicamentos que possuem como reação adversa a piora do sentido do paladar, como é o caso de inibidores da ACE (como captopril), diuréticos (como amilorida), quimioterápicos (como cisplatina) e antibióticos (como azitromicina) – medicamentos que podem estar presentes na rotina do paciente e afetar, junto ou isoladamente da COVID-19, seu paladar (NAIK; SHETTY; MABEN, 2010; FERRARO et al., 2021).

2. POSSÍVEIS MECANISMOS DAS OGDs NA COVID-19

Os sentidos humanos são intimamente ligados à forma que um indivíduo percebe e se conecta com o ambiente ao seu redor. Dentre esses, o paladar e olfato foram característicos durante a pandemia por serem afetados pelo SARS-CoV-2, conforme evidenciado anteriormente. Neste tópico, serão abordados os mecanismos fisiopatológicos já explorados na literatura que podem explicar o porquê do aparecimento das disfunções quimiosensoriais durante a COVID-19.

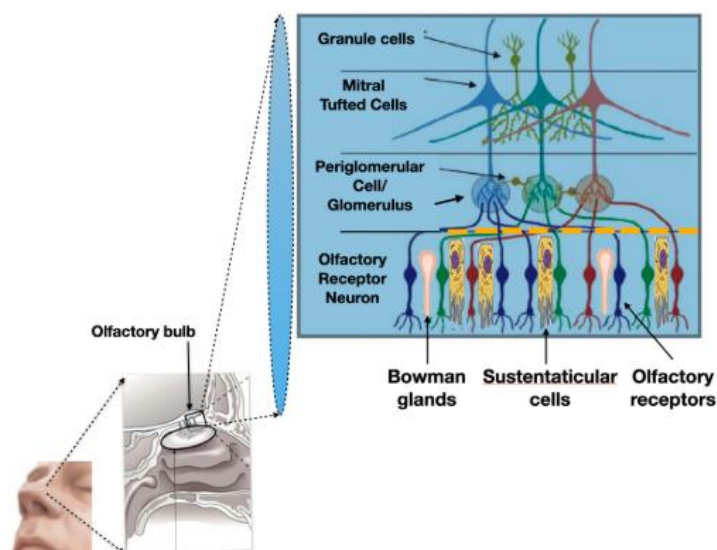
2.1. Hipóteses sobre mecanismos das disfunções olfativas na COVID-19

O olfato é um dos cinco sentidos capaz de identificar múltiplos odores, e tem o nariz como principal parte do corpo humano associada ao processo. Esse processo é essencial para detectar alimentos de qualidade e possíveis perigos. Diferente do paladar, não existe uma padronização de odores universal, já que as classificações dependem do ponto de vista analisado por cada autor (CHASTRETTE, 2002).

O sistema olfatório, no geral, é composto pela cavidade nasal, epitélio olfatório (ciliado, que envolve células sustentaculares, neurônios receptores olfatórios [ORNs]), bulbo olfatório e trato olfatório (onde estão as células mitrais), além do córtex olfatório (DOTY, 2015; COOPER et al., 2020). A **Figura 1** representa as principais estruturas que compõem o neuroepitélio olfatório.

O processo de detecção de odores inicia-se quando o ar passa pela cavidade nasal carregando compostos químicos, que se ligam nos receptores olfativos localizados nos ORNs (DALTON et al., 2013). As moléculas odoríferas se ligam à receptores acoplados à proteína G (GPCR), cuja ativação da enzima adenilil ciclase e consequente aumento de AMPc intracelular ativa receptores de canais iônicos, levando ao influxo de íons como Na^+ e Ca^{2+} e efluxo de Cl^- , provocando a despolarização da célula e, promovendo, portanto, a transmissão de sinal pelo neurônio. (KAUPP, 2010; CATTON; GARDNER, 2022) Dessa forma, a base da via olfatória é a conversão de sinais químicos (devido à ligação molécula-receptor) em potencial de ação, que se estende pelas fibras nervosas olfativas até o córtex.

FIGURA 1 – NEUROEPITÉLIO OLFATÓRIO: PRINCIPAIS ESTRUTURAS



FONTE: Adaptada de Xu, Sunavala-Dossabhoy e Spielman (2022)

Antes da COVID-19, perdas e alterações do olfato já ocorriam, associadas a resfriados usuais, por meio do bloqueio ou inchaço nasal junto à espessa camada de muco que impede a ligação de moléculas nos receptores dos ORNs. Casos permanentes de anosmia estão associados ao dano no trato olfativo, exposição a substâncias tóxicas, medicamentos, além de patologias como meningite ou condições

neurodegenerativas (BROMLEY, 2000; DALTON et al., 2013; LOZADA-NUR et al., 2020). Quando se pensa na anosmia e hiposmia durante COVID-19, é difícil assumir os mesmos mecanismos para esses sintomas quando ele ocorre em outras doenças, já que não são todos pacientes com excesso de muco nasal (um trabalho de revisão mostrou que 58,6% não apresentavam congestão nasal), além de ter início súbito (geralmente no 3º dia após infecção) e rápida recuperação (após 7-14 dias) – fato não alinhado caso fosse um dano neurológico (VON BARTHELD; HAGEN; BUTOWT, 2020; BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a).

A partir desses fatos, o argumento levantado sobre a morte de ORNs a partir da infecção dessas células também perde força quando se tenta encontrar um mecanismo para a disfunção olfativa na COVID-19. A primeira inconsistência dessa hipótese é que o tempo de recuperação clínica para anosmia é mais rápido que a regeneração e maturação desse tipo celular (mais de 10 dias). Além disso, não foi identificada presença do vírus dentro desses neurônios ou de receptores que possibilitariam a entrada do SARS-CoV-2, como a ACE2, fato que nega seu transporte axonal anterógrado. Entretanto, não é possível descartar o dano ao ORN nos casos de anosmia/hiposmia persistentes, em que a morte de ORN pode ocorrer a partir de um dano no epitélio olfatório de alta magnitude (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a; XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022).

Dados histopatológicos ou de tomografias coletados nessa fase aguda com foco no sistema olfatório ainda são raros (XYDAKIS et al., 2021). Uma paciente com anosmia infectada no começo de 2020 não apresentou anomalia no trato olfatório ou nos bulbos, apenas obstrução inflamatória bilateral das fendas olfatórias (ELIEZER et al., 2020). Uma outra paciente com anosmia persistente (em 2020) apresentou apenas uma lesão considerável do epitélio olfatório, com baixa presença de linfócitos, mas também sem alteração do bulbo olfatório e regiões próximas (VAIRA et al., 2020c). Esses dados são interessantes pois, em outras infecções virais, alterações no olfato estão associadas à perda de volume do bulbo olfatório, fato que ressalta a particularidade da infecção por SARS-CoV-2 nessa região (YAO et al., 2018), mas também eram encontradas alterações e afinamento do epitélio olfatório, redução de ORN e de cílios, e mudança no padrão das células epiteliais (YAMAGISHI; HASEGAWA; NAKANO, 1988; JAFEK et al., 2002; VAIRA et al., 2020c). Comparando com outros vírus, Dubé et al. (2018) demonstraram a rota de propagação neurônio a

neurônio de coronavírus humanos da cavidade nasal até o tronco cerebral (DUBÉ et al., 2018), fato não encontrado por ora para o SARS-CoV-2.

Já foi identificado dano cerebral em pacientes com COVID-19, incluindo hiperemia, edema e até mesmo degeneração de neurônios (MAO et al., 2020). Assim, é possível que certos pacientes desenvolvam OGDs devido a um déficit neurológico. É interessante pensar que, caso a patologia atinja o sistema nervoso central (SNC) com tamanha magnitude a ponto de causar alguma OGD no paciente, isso pode servir como marcador para identificar pessoas com maior risco, a longo prazo, de desenvolver doença neurológica associada à infecção viral (XYDAKIS et al., 2021). Em um estudo brasileiro, ao avaliar OGDs com morbidade neuropsiquiátrica, pacientes com parosmia e hipogeusia tiveram significativamente pior desempenho em testes de memória, o que sugere intersecção dos mecanismos da OGDs no SNC (DAMIANO et al., 2022). Por ora, não existem evidências que mostrem que o SARS-CoV-2 invada o SNC através do epitélio olfatório. Assim, alguns trabalhos recentes discutem sobre possíveis mecanismos para disfunção olfativa na COVID-19, que serão apresentados nos próximos tópicos.

2.1.1. Dano nas células epiteliais de suporte do epitélio olfatório

Como comentado anteriormente, o epitélio olfatório é formado principalmente pelas células epiteliais sustentculares e neurônios receptores olfativos (ORNs). Os ORNs possuem receptores que captam moléculas do ar e recebem informações referente a odores; por outro lado, as células sustentculares têm como função a manutenção da integridade do epitélio, além de estarem possivelmente envolvidas na endocitose desses odorantes (para depois passar para os receptores dos ORNs) e no fornecimento de glicose em momentos de alta demanda de energia para o ORN (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a). Essas células epiteliais estão envolvidas na principal hipótese discutida na literatura sobre mecanismos da anosmia na COVID-19.

Esta hipótese considera que o SARS-CoV-2, na realidade, danifica as células sustentculares e, pela desestruturação da camada epitelial olfatória, os ORNs ficam sem sustentação epitelial. Sem isso, os ORNs perdem as extensões neuronais que contêm os receptores olfativos e que se projetam para a região de passagem de ar. Ainda, a desestruturação da epiderme pode retrair esses ORNs e diminuir a expressão desses receptores proteicos (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a).

Alguns fatos dão suporte a essa ideia. Primeiro, Butowt e von Bartheld (2021a) compilam estudos que provaram a presença de receptores de entrada do SARS-CoV-2 (ACE2 e TMPRSS) nesse tipo celular por meio de sequenciamento de RNA ou imunocitoquímica em material humano e murino, característica ainda não visualizada para os ORNs (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a). Fodoulia et al. (2020) também identificaram ACE2 nas células sustentaculares em biopsias de humanos (FODOULIAN et al., 2020). Outro estudo encontrou antígenos virais dentro dessas células junto à presença de moléculas adaptadoras de ligação ao cálcio ionizado (Iba1) – marcador de células mieloides como macrófagos e monócitos e microglia no SNC, confirmando a infecção nesses tipos celulares (BRYCHE et al., 2020). Portanto, é possível que essas células sejam danificadas pela entrada do vírus ou pela liberação de citocinas pró-inflamatórias na região (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a).

Ademais, o tempo de regeneração de células sustentaculares com recuperação das cílios é por volta de 7 a 10 dias, tempo menor que para regeneração de ORNs, mas similar ao tempo de recuperação dos sintomas transientes de alterações de olfato (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a). A destruição do epitélio olfatório já foi identificada a partir do 2º dia de infecção por SARS-CoV-2 em hamsters, que foi recuperado por completo após 14 dias, dando base à possibilidade desse evento estar ligado à perda olfativa (BRYCHE et al., 2020).

Portanto, a partir desses dados, é possível ponderar que o odor não irá voltar à normalidade enquanto não houver a reestruturação integral da camada epitelial e de sua cília. Essa hipótese ainda não esclarece se a única forma de afetar o ORN seria pela desestruturação do epitélio, ou se há algum mecanismo de invasão viral nesse tipo celular mediado pela célula sustentacular, como, por exemplo, através de um sistema exossomal. Outra possibilidade é a invasão em células-tronco que, posteriormente, se desenvolveriam em ORN. Ademais, a vascularização da região nasal possibilitaria a passagem de substâncias via barreira hematoencefálica, que poderiam afetar o sistema olfatório para além da camada epitelial e, portanto, ser uma nova forma de invasão viral no SNC (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021a).

2.1.2. Envolvimento da NRP-1 e SEMA3A

A hipótese da influência da glicoproteína transmembrânica neurofilina-1 (NRP-1) começou a ser inicialmente discutida quando pesquisadores se

questionavam do porquê o vírus SARS-CoV-2 resultou em uma pandemia de tamanha escala, enquanto eventos bem menores ocorreram durante a disseminação do SARS-CoV em 2003, mesmo com 79-82% de semelhança genômica entre eles (WU et al., 2020). Uma das explicações que surgiu foi a descoberta da presença de uma sequência do tipo furina polibásica (RRAR^S) presente na junção S1-S2 da proteína Spike, que permite a clivagem desta proteína por furinas humanas, favorecendo a entrada do vírus no indivíduo (CANTUTI-CASTELVETRI et al., 2020).

Quando a proteína Spike tem sua terminação-C clivada por uma furina, a região exposta é capaz de se ligar ao sítio da NRP-1. Essa interação facilita que outras regiões do vírus se liguem a seus outros receptores de entrada – ACE2 e TMPRSS – aumentando significativamente a invasão celular. Ressalta-se que a NRP-1 favorece a entrada e infectividade do SARS-CoV-2 em locais com ACE2 e/ou TMPRSS, mas que, isoladamente, não tem a mesma ação (CANTUTI-CASTELVETRI et al., 2020).

A NRP-1, abundante no epitélio olfatório e no trato respiratório superior, desempenha funções como sinalização para angiogênese, além de contribuir para o crescimento neuronal, transmissão de sinais e orientação axonal olfatória, com intermédio das semaforinas (em especial, a semaforina-3A, ou SEMA3A) (WILD et al., 2012). Assim, como foram encontradas células infectadas pelo SARS-CoV-2 que continham NRP-1, é possível que o dano nelas leve a um menor desenvolvimento e/ou sinalização dos ORNs e, portanto, uma menor sensibilidade a odores (CANTUTI-CASTELVETRI et al., 2020). Outro fato que reforça a hipótese são pesquisas recentes acerca da síndrome de Kallman, condição congênita envolvendo anosmia/hiposmia com hipogonadismo hipogonadotrófico, em que foi identificado deleções que impactavam a via da SEMA3A (YOUNG et al., 2012).

2.1.3. Mecanismo da lesão celular não-autônoma

Entre as hipóteses anteriormente comentadas, um tipo de caso fica pouco encoberto pelos argumentos: os de disfunções olfativas de longa duração. É essa lacuna que a hipótese da lesão celular não-autônoma na arquitetura nuclear tenta preencher. Nela, não se rejeita as hipóteses levantadas nos outros tópicos; na verdade, ela as une e traz que a perda do olfato vem como uma consequência de uma série de eventos que ocorrem ao mesmo tempo, ou em períodos consecutivos: a infecção das células sustentaculares, a desestruturação do epitélio olfatório, a

influência da NRP-1 e ausência dos sinais da SEMA3A, além do dano no sistema olfatório por intermédio de citocinas pró-inflamatórias e convocação de leucócitos. Todos esses eventos fariam com que o vírus SARS-CoV-2 desempenhasse um papel de desregulação celular não-autônoma nos ORNs. Ou seja, não é porque o vírus não se liga nos ORNs diretamente que perturbações fisiológicas na região não vão impactar esse tipo celular. Assim, o resultado é: em um meio desregulado, a arquitetura nuclear dos neurônios é alterada, prejudicando a expressão e sinalização de receptores olfativos (ZAZHYTSKA et al., 2022)

Autópsias em epitélios olfativos de humanos revelaram um menor número de receptores olfatórios e alteração na transcrição de genes de sinalização. Além disso, neste estudo também foi observado uma *downregulation* para genes envolvidos na percepção de odor (como *Adcy3*) e fatores de transcrição essenciais para o correto funcionamento dos ORNs (como *Lhx2* e *Ebf*). Assim, se em um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 tem um menor estímulo para transcrição de RNA naquela zona olfatória, conseqüentemente o tempo de reestruturação desse local se estende, principalmente considerando a necessidade de diferenciação neuronal. No geral, estima-se que o processo levaria semanas a meses, período compatível a alguns casos de disfunções olfativas de longa duração (ZAZHYTSKA et al., 2022).

Por fim, a hipótese reúne alguns outros mecanismos: a alteração da comunicação cromossômica cruzada entre receptores olfativos (cis/trans), que levaria à percepção errônea de odores, além de danos no epitélio vascular da região olfatória com ou sem hipóxia (ZAZHYTSKA et al., 2022). Nisso, uma conclusão que o principal trabalho no assunto traz é a mesma já encontrada em outros: se uma perturbação fisiológica envolvendo neurônios resulta em uma perda olfativa, então anosmia ou hiposmia podem ser considerados marcadores para inícios de eventos neurodegenerativos.

2.1.4. Possíveis indicadores genéticos de pré-disposição para OGDs

Em um estudo publicado pela *Nature Genetics*, um grupo de pesquisadores analisou dados genéticos de 70 mil indivíduos que testaram positivo para COVID-19 e que já haviam realizado algum teste de ancestralidade pela empresa 23andMe. O objetivo era encontrar alguma diferença genética significativa entre pessoas que

reportaram ou não alguma OGD. Da amostra utilizada, 68% autorreportaram disfunções quimiossensoriais (SHELTON et al., 2022).

A partir de uma associação genômica multi-ancestral foram identificados dois locus genômicos que estariam possivelmente associados à perda de olfato ou paladar: UGT2A1 e UGTA2, que fazem parte das uridinas difosfato glicosiltransferases e estariam envolvidas na eliminação de moléculas da cavidade nasal. Essas moléculas se ligariam a receptores olfativos, impedindo assim a prolongação do sinal de odores. Esse é um mecanismo usual para transitoriedade dos odores captados pelos seres humanos e a maneira como esses loci estariam envolvidos na COVID-19 ainda é desconhecida. Entretanto, apesar de simples, essa descoberta já dá luz a possíveis fatores de pré-disposição para OGDs (SHELTON et al., 2022).

Ressalta-se que, mesmo com uma amostra grande utilizada no estudo, 71% dos envolvidos eram europeus, fator que pode impactar os resultados e, inclusive, ser uma das razões para a diferença populacional citada no item 1.7. *Diferenças regionais na prevalência de OGDs na COVID-19.*

2.2. Hipóteses sobre mecanismos das disfunções olfativas na COVID-19

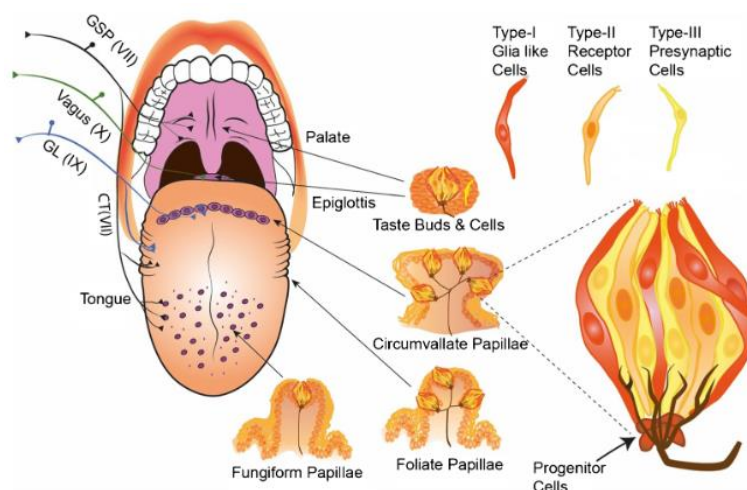
O paladar é um dos cinco sentidos humanos que permite o reconhecimento de sabores específicos, captados pela língua. É através dele que indivíduos saboreiam um alimento e promovem a manutenção de seu bem-estar pessoal, além de ser uma forma de selecionar possíveis perigos. Os gostos que podem ser identificados são classificados em cinco: doce, salgado, amargo, azedo e umami.

Isso tudo apenas é possível pelas papilas gustativas, majoritariamente localizadas no epitélio superior da língua, cujas principais características e tipos podem ser visualizadas na **Figura 2** (VON MOLITOR et al., 2020). Além disso, é possível encontrar papilas gustativas extra linguais no palato mole, bochecha, esôfago superior e epiglote (DOTY, 2015). São elas as responsáveis pela transformação dos estímulos gustativos em sinais neurais (DOTY, 2015; WITT; REUTTER, 2015).

As papilas gustativas, com vida útil de 5 a 20 dias possuem poros de abertura apical contendo um aglomerado de células, demarcadas por células epiteliais não gustativas (células marginais) que englobam principalmente as células epiteliais especializadas do tipo I (*Glia-like*), do tipo II (células receptoras), do tipo III (pré-sinápticas) e do tipo IV (basais) (SÁNCHEZ-JUAN; COMBARROS, 2001; BARLOW;

KLEIN, 2015; DOTY, 2015). Na porção basolateral da papila, há fibras neurais aferentes dos nervos cranianos VII – facial, IX – glossofaríngeo e X – vago. Essas fibras neurais projetam-se das células gustatórias para o córtex cerebral por três ordens de neurônios (SÁNCHEZ-JUAN; COMBARROS, 2001; DOTY, 2015).

FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO DA LÍNGUA E NERVOS ENVOLVIDOS, JUNTO À LOCALIZAÇÃO E DETALHAMENTO DAS PAPILAS GUSTATIVAS



FONTE: Adaptada de von Molitor et al. (2020)

A transdução de sabores varia entre os tipos existentes: para os sabores doce e amargo, há a ativação dos GPCRs, que resulta no fechamento canais iônicos basolaterais e aumento de Ca^{2+} intracelular. Para o sabor salgado e azedo, há ativação de canais iônicos (por exemplo, de Na^+ e H^+) na membrana apical da célula. O sabor umami engloba uma variedade de mecanismos incluindo receptores ionotrópicos e metabotrópicos. Esses processos têm como resultado final a geração de potencial de ação que se difundem nos axônios aferentes (PURVES et al., 2001).

Perdas e alterações gustativas que eram reportadas antes da COVID-19 estavam associadas principalmente ao uso de alguns medicamentos, como é o caso de anestésicos locais, antimicrobianos, anti-hipertensivos e antineoplásicos. Um exemplo são as fluoroquinolonas, que são investigadas no EMA por possivelmente induzir perdas de paladar ou olfato permanentes (FERRARO et al., 2021). Um fato interessante é que esses distúrbios do paladar podem estar associados aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), classes utilizadas para controle da hipertensão. A explicação proposta do porquê essas classes serem indutoras de alterações no paladar seria o

grupo sulfidríla, presente, por exemplo, no captopril – reação adversa frequente no uso desse medicamento. Além disso, hipóteses sugerem uma regulação positiva da ACE2 por iECA, BRA e tiazolidinedionas (usado para controle da diabetes) (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020; FERRARO et al., 2021). A ageusia e a hipogeusia são sintomas que podem ser encontrados em pacientes com dano neurológico (causados pela paralisia de Bell, disautonomia, esclerose múltipla ou meningoencefalite amebiana primária), exposição a outros agentes químicos e deficiências endócrinas, como a falta de vitamina B3 (niacina) e zinco (HAWKES; LANG, 2011). Por fim, a menor sensibilidade a gostos pode ser uma consequência da perda da função olfativa retronasal, que auxilia na percepção do sabor (DALTON et al., 2013).

Disfunções gustativas na COVID-19 ou não costumam ser consideradas, em alguns casos, como uma consequência de uma disfunção olfativa, por conta da influência de odores na percepção de sabores. No entanto, trabalhos ao longo da pandemia ponderaram que danos gustativos não necessariamente estão atrelados aos danos olfativos (HUART et al., 2020). Mesmo assim, na busca de explicações fisiopatológicas que justificassem os casos de ageusia ou hipogeusia na COVID-19, poucos estudos exploram detalhadamente os mecanismos em comparação à anosmia e à hiposmia. Este fato que resulta em: a) uma extrapolação dos mecanismos olfativos para os gustativos, ao considerar que um evento pode ser a consequência de outro ou b) explicações mais rasas e menos frequentes na literatura, com menor uso de experimentos empíricos e maior revisão de hipóteses anteriores à pandemia.

Dado esse contexto, em 2020, as publicações foram para uma linha que pressupunham que a perda do paladar estava diretamente associada à infecção e lesão do vírus em células receptoras do paladar (papilas gustativas), nos neurônios sensoriais periféricos ou nos nervos cranianos responsáveis pela gustação (COOPER et al., 2020; LOZADA-NUR et al., 2020). Todavia, por meio do sequenciamento de RNA de tecido oral de camundongos, a expressão de ACE2 foi identificada em alguns tipos celulares da língua (como queratinócitos e papilas não gustativas), na mucosa da cavidade oral, mas não nas papilas gustativas. O resultado ainda é relevante mesmo sendo uma extrapolação para humanos (WANG et al., 2020). Em um trabalho posterior, no entanto, receptores de entrada para o vírus foram identificados por imuno-histoquímica em células epiteliais especializadas (tipo II), mas sem a presença de SARS-CoV-2 no tecido gustatório de pacientes positivos (DOYLE et al., 2021; XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022). Por fim, a suspeita que o vírus

alcançava o nervo facial VII (envolvido no paladar e audição) pela trompa de Eustáquio (LOZADA-NUR et al., 2020), danificando-o, não é consistente pela falta de relatos de problemas auditivos, que seriam esperados caso o mecanismo fosse plausível.

A partir dessas informações, tendo em vista que possivelmente o SARS-CoV-2 não invade as papilas gustativas, a hipótese mais discutida tem como base o impacto da inflamação como explicação para alterações no paladar. Nesse sentido, ao se ligar nos receptores ACE2 da língua, o vírus desencadeia uma resposta inflamatória que resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, provocando alterações celulares e genéticas, renovação celular anormal e menor sensibilidade sensorial, que levam a menor resposta de neurônios gustatórios e, portanto, disfunções nesse sentido (WANG et al., 2009; LOZADA-NUR et al., 2020; XU et al., 2020; XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022). Além disso, a tempestade de citocinas ocasionada por esse evento pode alterar a transdução de sinais pela via neuronal ou desligar temporariamente as papilas gustativas e, dessa forma, o dano ocasionado na região provocaria uma lesão transitória e afetaria o paladar, a perdurar até o final da infecção (WANG et al., 2020).

Além disso, a tempestade indireta de citocinas pode ser oriunda do desequilíbrio microbiano da região bucal, que causaria danos similares em nervos gustatórios, como indica o aumento de citocinas pró-inflamatórias concomitante ao aumento de *Prevotella salivae* e *Veionella infantium* na cavidade oral de pacientes positivos para COVID-19. (SRINIVASAN, 2021) Novamente, a fisiopatologia da ageusia e afins ainda é muito abstrata e especulativa, de forma que um impacto neuronal mais central não pode ser descartado, nem efeitos diretos da ligação do vírus na célula receptora (XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022).

Outras hipóteses assumem certos sistemas como importantes na regulação do paladar na COVID-19, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Tendo em vista a importância da ACE2 na patologia dessa doença, coronavírus anteriores também possuíam receptores envolvendo esse sistema, como é o caso do hCoV-229E, que se ligava à aminopeptidase N (APN) para invadir a célula (proteína essa que converte angiotensina III em IV), e alguns indivíduos infectados por esse vírus também relataram ageusia ou disgeusia (LI et al., 2019). Ademais, fármacos inibidores da ACE2 também têm como reações adversas a disfunção do paladar. Nesse sentido, Luchiari et al. (2020) levantam uma hipótese considerando o fato que ACE2 e APN são peptidases, e que é esse tipo de estrutura que regula o metabolismo

de aminoácidos pela clivagem desses: se são essas porções oriundas de aminoácido as responsáveis por alguns sabores englobados no umami, então a interferência do SARS-CoV-2 nas proteínas do sistema SRAA pode causar déficit nesse maquinário, o que resulta em uma mudança na percepção de sabores. O instrumento que provocaria isso na COVID-19 seria a internalização do receptor ACE2 junto à entrada do vírus na célula, diminuindo a potência sensorial do paladar (LUCHIARI et al., 2020).

Adicionalmente, da mesma forma que foi comentada no tópico de disfunções olfativas 2.2.2. *Envolvimento da NRP-1 e SEMA3A*, a NRP-1 pode estar relacionada à disfunção gustativa na COVID-19 por também estar presente no epitélio respiratório, além da coexpressão com ACE2 e TMPRSS nas fibras nervosas gustativas (VITALE-CROSS et al., 2022). Ademais, as semaforinas estão envolvidas na manutenção do modelo de linhas identificadas para os sabores doces e amargos, logo, o envolvimento dessas moléculas e da NRP-1 com as disfunções gustativas na COVID-19 pode ser plausível (XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022). Por fim, não se pode descartar o impacto da GPCR, que não foi explorado nos trabalhos analisados, mas alguns estudos relatam os sabores mais afetados em pacientes foram o doce, o amargo e/ou o umami – sabores que dependem da sinalização mediada por esse tipo de receptor (HUART et al., 2020; VAIRA et al., 2020a; CATTON; GARDNER, 2022).

3. IMPACTO DAS OGDs NO BEM-ESTAR E NA QUALIDADE DE VIDA

Interagir o mundo à volta através de nossos sentidos é primordial para o ser humano, por esse tipo de contato estar diretamente com as emoções e sentimentos (YOM-TOV; LEKKAS; JACOBSON, 2021). A partir disso, um dos questionamentos de maior relevância que deve ser feito no cenário de OGDs é: qual é a extensão de seus impactos na qualidade de vida de uma pessoa? Como alterações de sabores e odores mudam a forma que o ser humano experimenta seu meio e sua percepção pessoal de bem-estar? Neste tópico, será explorado essa temática com mais detalhes.

Primeiro, antes de elencar aspectos relacionados à qualidade de vida, é necessário defini-la: segundo a OMS, qualidade de vida é “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistemas de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHO, 2012). Em um estudo conduzido com 487 pessoas com anosmia consequente de COVID-19, 76% relataram diminuição de sua qualidade de vida, além de efeitos negativos

relacionados ao interesse em comida, bebidas e uma preocupação maior com higiene pessoal (ELKHOLI; ABDELWAHAB; ABDELHAFEEZ, 2021). Em uma pesquisa realizado com pacientes com disfunções olfativas ou gustativas, 38% e 62% respectivamente relataram a interferência dos sintomas em suas atividades diárias. (AL SHAKHS et al., 2021) O instituto Fifth Sense (Reino Unido), que dá suporte à pessoas com esses tipos de disfunções, ao realizar uma pesquisa do impacto dessas na vida das pessoas, encontrou que 92% dessas pessoas apreciam menos alimentos e bebidas, 52% se sentem sozinhas ou isoladas, 43% alegam depressão, 54% alegam dificuldades em relacionamentos, enquanto 85% convivem com o medo de estar expostos a riscos, como gás ou comida contaminada (PHILPOTT; BOAK, 2014).

O impacto mais claro de OGDs, no geral, é aquele relacionado à interação do indivíduo com o alimento. Imagine não conseguir perceber o cheiro de uma refeição, não detectar os sabores da mesma forma ou, até mesmo, sentir gostos e cheiros desagradáveis no lugar daqueles que antes eram agradáveis! Tudo isso pode resultar em uma menor vontade de consumir alimentos e, assim, menor ingestão desses. Ao questionar pessoas com disfunções olfativas na COVID-19, um trabalho mostra que 84,6% perderam a habilidade de apreciar certos alimentos e 66,5% tiveram redução de apetite (ELKHOLI; ABDELWAHAB; ABDELHAFEEZ, 2021).

Nesse cenário, as consequências de OGDs seriam a perda de peso, fraqueza e má nutrição que, durante uma infecção aguda por SARS-CoV-2, podem retardar a melhoria do paciente (OLIVEIRA; SOUSA; PASTORE, 2022). Ademais, em situação de sentidos menos apurados, há tendência em se aumentar a quantidade de sal, açúcar, ou temperos nas preparações, ou consumir alimentos com elevadas quantidades desses (como embutidos), fato esse que leva a uma dieta desequilibrada e favorável ao desenvolvimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (KERSHAW; MATTES, 2018). O mesmo pode ocorrer quando se busca outras alternativas de alimentos a fim de substituir àqueles que já não são agradáveis ao paladar, levando a dietas inconsistentes cuja único objetivo é evitar sensações desagradável (KERSHAW; MATTES, 2018; OLIVEIRA; SOUSA; PASTORE, 2022).

Não apenas em relação ao consumo de alimentos, OGDs impactam também no preparo deles, levando o paciente à falta de conforto e inspiração em cozinhar para si mesmo e para outros (SMITH et al., 2022). Além disso, frente à dificuldade em alcançar o sucesso em receitas, OGDs afetam a independência do indivíduo e

resultam no menor prazer em cozinhar e na privação ocupacional – fatos que também impactam no emocional (ELKHOLI; ABDELWAHAB; ABDELHAFEEZ, 2021).

Nesses cenários, Smith et al. (2022), em sua pesquisa com pacientes afetados pela COVID-19 com disfunções olfativas, apresentam que 48,5% dos participantes relataram alterações de peso, nos quais 22,7% tiveram perda de peso, 16,3%, ganho, e 9,5%, oscilações (SMITH et al., 2022). Paralelamente, outros sintomas são frequentes, como dispneia, fadiga e dor, que dificultam a prática de exercício e que, junto ao consumo não equilibrado de alimentos, pode ser mais um fator de risco para DCNT ou piora da infecção causada por SARS-CoV-2.

O olfato também é um importante sentido na detecção de riscos, como gases e queimas, além da identificação de alimentos estragados ou não apropriados para o consumo (OLIVEIRA; SOUSA; PASTORE, 2022). Alimentos com contaminação microbiana podem piorar o estado do organismo de um paciente que já enfrenta o SARS-CoV-2. Mesmo que deixar de detectar odores desagradáveis soe como um benefício, pacientes com disfunções olfativas vivem sob constante insegurança de estarem em uma situação de perigo sem que percebam (exemplo: vazamento de gás) (MIWA et al., 2001; ELKHOLI; ABDELWAHAB; ABDELHAFEEZ, 2021).

Relacionado ao impacto nas emoções individuais, OGDs podem resultar em um aumento do desânimo, tristeza, estresse e irritabilidade em comparação àqueles sem OGDs, principalmente quando se considera que odores ou sabores podem estar associados a memórias prazerosas, além do fato de não haver tratamentos disponíveis para reversão dos sintomas. (AL SHAKHS et al., 2021; ELKHOLI; ABDELWAHAB; ABDELHAFEEZ, 2021) Não conseguir reviver sentimentos de alegria associados a esses sentidos é mais um fator que afeta o bem-estar desses pacientes.

Ademais, a incapacidade sensorial afeta relações interpessoais em uma gama de situações. Primeiro, é difícil a) se sentir confortável durante uma confraternização em que se consome alimentos; b) ter conversas sobre gostos e odores por ser exaustivo e desanimador; c) sentir constrangimento em ambientes sociais devido à repulsão a certos estímulos; d) além de ter maior insegurança em relação à higiene pessoal, já que a auto percepção é afetada. Do ponto de vista profissional, OGDs podem ser decisivas na carreira profissional de alguém, como para pessoas que trabalham com alimentos, bebidas ou perfumes (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014).

O impacto desses sentimentos em relação à suscetibilidade a desenvolver depressão, ansiedade e afins ainda é incerto. Deems et al. (1991), antes da COVID-19, já relata em seu trabalho que pacientes com dificuldades quimiossensoriais exprimem sentimentos depressivos (DEEMS et al., 1991). Boscolo-Rizzo et al. (2021) mostram que pacientes com OGDs persistentes (mais de um ano) também exprimem sofrimento emocional e depressão (BOSCOLO-RIZZO et al., 2021) Situações cotidianas desagradáveis que uma pessoa com OGD vivencia podem resultar em alterações de humor, retraimento social, transtornos alimentares e afins, o que pode contribuir para intensificação de um quadro depressivo, por exemplo. Um trabalho analisou a participação de indivíduos positivos para COVID-19 em fóruns da plataforma Reddit, revelando que pessoas que relataram anosmia ou ageusia tinham 30% mais chance de contribuir nos fóruns sobre depressão ou ideação suicida (YOMTOV; LEKKAS; JACOBSON, 2021) Em relação a doenças neurológicas, como ainda não se sabe a extensão do impacto do SARS-CoV-2 no SNC, caso haja algum resultado significativo desse que leve à disfunção quimiossensorial, é possível que o mesmo ocorra para maior suscetibilidade de depressão, ansiedade e doenças neurodegenerativas, mas essa afirmação é delicada visto os raros resultados atualmente disponíveis em literatura (TAN et al., 2022).

Frente a esses problemas que afetam o bem-estar e qualidade dos pacientes, medidas de enfrentamento focadas no problema e na emoção são válidas, como aceitação da situação para minimizar sentimentos negativos a ela, contar com o apoio de familiares (em experimentar alimentos, perguntar sobre aromas e afins), e comprar detectores de vazamento de gás e incêndio (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014; ELKHOLI; ABDELWAHAB; ABDELHAFEEZ, 2021). As estratégias terapêuticas e de manejo com pacientes serão melhor discutidas no tópico seguinte. Ressalta-se, por ora, a necessidade de se construir uma dieta equilibrada e que minimize o desconforto do paciente frente a estímulos desagradáveis (SMITH et al., 2022).

Por fim, frente a tantas consequências possíveis de OGDs, o cenário atual levanta a bandeira para necessidade de conscientização sobre esses eventos (COPPIN, 2020). Com isso, profissionais de saúde devem ser preparados para dar suporte e orientação nessas situações, principalmente do ponto de vista multidisciplinar, com auxílio de médicos, nutricionistas, psicólogos e o próprio farmacêutico, que pode encontrar em sua rotina situações semelhantes (em pacientes com OGDs relacionadas a reações adversas de medicamentos) (VAIRA et al., 2022a).

4. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS ESTUDADAS PARA OGDs

São variadas as consequências que OGDs no dia a dia do indivíduo. Nos cenários de OGDs persistentes (a partir de 2 semanas), é necessário encontrar medidas de reversão ou redução dos sintomas, de forma a manter o bem-estar do paciente após a resolução dos outros sintomas da COVID-19. Nesse contexto, também há a dificuldade em se encontrar um tratamento efetivo, tendo em vista que nem mesmo os próprios mecanismos de OGDs na COVID-19 são elucidados. Nos dias atuais, não há tratamento eficaz disfunções quimiossensoriais (seja na infecção por SARS-CoV-2 ou por outras) (XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022).

A seguir, serão elucidadas as principais práticas de manejo de pacientes com OGDs que são destacadas em literatura, farmacológicas e não farmacológicas. Destaca-se que, devido ao fato de não haver medicamento aprovado para tratamento de OGD, os dados aqui apresentados são sugestões de fármacos que podem ser melhor estudados para aplicação nessa condição, não sendo, portanto, recomendações médicas propriamente ditas. Por fim, ressalta-se a importância de profissionais de saúde investigarem o real impacto da disfunção quimiossensorial em seus pacientes, a fim de delimitar uma estratégia de manejo que minimize riscos perante os possíveis benefícios (KERSHAW; MATTES, 2018).

4.1. Estratégias não farmacológicas

A principal estratégia divulgada na literatura para manejo de pacientes com alguma OGD é o treinamento olfativo e gustativo, mesmo em casos que a causa não é a viral. O racional é simples: expor o paciente a diferentes odores ou sabores a fim de induzir a capacidade de identificação e diferenciação desses sinais, além de garantir correta reestruturação da via olfatória/gustatória e transmissão sináptica (YAN; OVERDEVEST; PATEL, 2019; OLIVEIRA; SOUSA; PASTORE, 2022). Em uma revisão do tema, autores relatam que o exercício melhora significativamente a pontuação de discriminação e identificação de odores em pacientes com disfunção olfativa, comparado a grupos-controle (PEKALA; CHANDRA; TURNER, 2016).

A tática principal envolve odores e sabores fortes e característicos. Em um estudo de avaliação das alternativas terapêuticas para disfunções olfativas, o

treinamento olfativo foi o mais recomendado, utilizando, por exemplo, óleos essenciais como ácido fenilacético, citronela, eucaliptol e eugenol, cuja gama de moléculas em suas composições abrangem uma boa porção do espectro olfativo, com melhoria dos sintomas observada após 12 semanas de treinamento (ADDISON et al., 2021). O treino realizado por Petrocelli et al. (2020) com sucos cítricos, pimenta, sabão neutro, vinagre, café/chocolate e compostos mentolados revelou recuperação do sentido em pacientes com COVID-19 (PETROCELLI et al., 2020). Para Whitcroft e Hummel (2020), a recomendação é a “inalação repetida e deliberada de um conjunto de odorantes (geralmente limão, rosa, cravo e eucalipto) por 20 segundos cada pelo menos duas vezes ao dia por pelo menos 3 meses” (WHITCROFT; HUMMEL, 2020). Para o treino gustativo, entende-se que o uso de elementos dos cinco sabores universais é o indicado (AZAR; GOKTAS, 2021), como açúcar, sal, ácido tartárico e quinina, em um esquema de combinação de gostos, com variações na sequência e quantidades em cada etapa do treinamento durante três dias. (OTSUBO et al., 2022)

Koyama et al. (2021) trazem o uso de óleos essenciais de uma perspectiva interessante: para além da combinação tradicional, como óleo de rosa, limão, cravo e eucalipto, por que não utilizar óleos essenciais com propriedades bioativas? O grupo sugere exemplos que incluem componentes antivirais e anti-inflamatórios em sua formulação, como é o caso do óleo essencial de lavanda, alcaçuz, açafraão, capim-limão, chá verde, hortelã e orégano. Neste ponto, também é importante considerar a oxidação e estabilidade do produto e sensibilidade do paciente a esse (KOYAMA et al., 2021). O mesmo trabalho traz sugestões quanto ao treinamento gustativo, em que agentes anti-inflamatórios e antivirais derivados de plantas e que englobam os tipos básicos de paladar podem ser boas opções. Essas substâncias podem ser aplicadas em formulações de balas ou gomas de mascar doces e azedas, de forma a aumentar o tempo de contato dessas moléculas com o epitélio, além de desenvolver *stickers* de carne com componentes dessas classes e nos sabores umami (KOYAMA et al., 2021).

Além do treinamento sensorial, estratégias que permitam que o paciente tenha maior prazer ao ato de comer são: intensificar os sabores das preparações (com pimentas e temperos, ou através de processos como marinar carnes), buscar diferentes texturas e temperaturas dentro de uma refeição que permitam um prazer tátil, além de priorizar refeições com mais cores e contrastes (até mesmo incluir corantes nas preparações) – medidas essas que geram efeito positivo no humor (BROMLEY, 2000; OLIVEIRA; SOUSA; PASTORE, 2022; SMITH et al., 2022). Deixar

o paciente consciente sobre o ato de mastigação e sobre a necessidade de realizar refeições em quantidades moderadas também é importante (OLIVEIRA; SOUSA; PASTORE, 2022). Em um trabalho, a mastigação lenta, junto ao uso de utensílios de plástico e lascas de gelo melhoraram sintomas de disfunções gustativas em pacientes com câncer (KERSHAW; MATTES, 2018).

Estratégias adaptativas também devem ser buscadas para esse tipo de paciente, como sugerir a utilização de instrumentos de medição na hora de cozinhar (e não se guiar apenas pelo sabor), conscientizá-lo sobre questões de segurança (como comida estragada, gás, etc), sugerir a instalação de detector de fumaça ou gás, e rever hábitos de higiene pessoal que podem o deixar inseguro frente à disfunção olfativa (BROMLEY, 2000; NETA et al., 2021). Não obstante, deve-se orientar quanto ao risco de utilizar terapias não comprovadas (principalmente farmacológicas) sem orientação médica. Por fim, como uma forma de minimizar os impactos ao seu emocional, é interessante colocar o paciente em contato com grupos ou instituições que trabalham com OGDs, como é o caso do *AbScent* e *Fifth Sense*, desenvolvendo, assim, uma rede de apoio ao indivíduo e seus familiares (HOPKINS; KELLY, 2021).

A temática evidencia um problema sem solução atualmente, espaço que permite, também, o trabalho de cientistas de alimentos no desenvolvimento de formulações que mascarem sabores e aromas específicos, como, por exemplo, pelo uso da encapsulação. Caso sejam desenvolvidas, essas formulações não beneficiarão somente aqueles com OGDs relacionadas à COVID-19, mas também a pessoas com doenças neurodegenerativas ou pós-trauma que vivenciam esses sintomas em seus cotidianos.

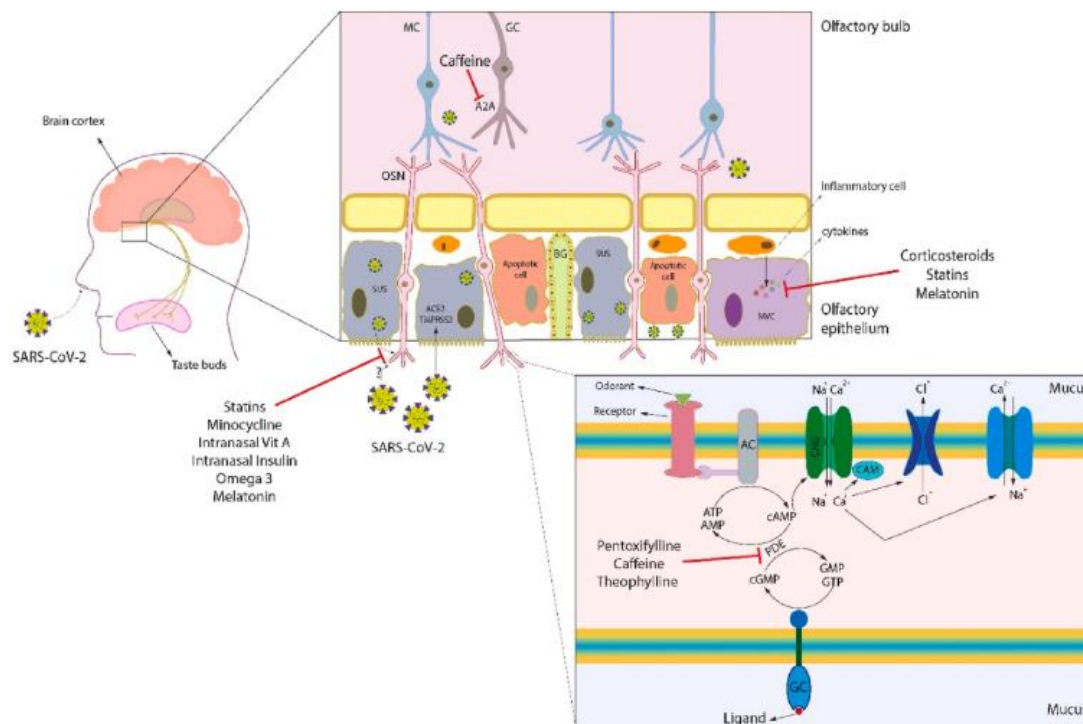
4.2. Estratégias farmacológicas

Diversos medicamentos já foram propostos para OGDs ao longo do tempo, mas, desde então, não há opções válidas para o tratamento desses pacientes que tenham sido comprovadas por ensaios clínicos com protocolos mais rigorosos. Os principais fármacos estudados na literatura científica para uso nas disfunções quimiosensoriais estão resumidos na **Figura 3** e serão discutidos nos próximos tópicos (HOPKINS et al., 2021; KOYAMA et al., 2021; NETA et al., 2021).

Na discussão sobre quais tratamentos seriam alternativas durante da COVID-19, membros da Sociedade Britânica de Rinologia (BRS) ponderaram sobre possíveis

manejos terapêuticos a pacientes com OGDs dentre as opções disponíveis no Reino Unido e que não dependiam da administração em ambiente hospitalar. A conclusão foi a recomendação de corticosteroides intranasais em pacientes com disfunção olfativa associada a sintomas nasais; nos casos de OGDs isoladas pós-COVID-19, pode-se cogitar esteroides tópicos (na forma de enxaguante), suplementação de ômega-3 ou uso de corticosteroides orais, enquanto é desaconselhado o uso de ácido alfa-lipóico (HOPKINS; KELLY, 2021). Uma pesquisa semelhante foi feita no *Clinical Olfactory Working Group*, em que nenhuma terapia farmacológica se mostrou favorável para recomendação da maioria dos envolvidos, apenas esteroides orais e nasais que obtiveram o consenso de 40-50% “apenas em certos casos”. A maioria do grupo desencoraja aos seus pacientes o uso de teofilina oral, citrato de sódio, antagonistas de n-metil D-aspartato, medicina tradicional chinesa, ácido alfa-lipóico, vitamina A e B, minociclina e sulfato de zinco (ADDISON et al., 2021). A suplementação da dieta com micronutrientes também não é recomendada, já que OGDs não possuem como causa primária a falta desses componentes, mas eles podem ser indicados nas dieta pobres em nutrientes. (KERSHAW; MATTES, 2018)

FIGURA 3 – TERAPIAS FARMACOLÓGICAS ESTUDADAS PARA OGD E SEUS LOCAIS DE AÇÃO



FONTE: Khani et al. (2021)

A seguir, serão expostos os dados disponíveis sobre essas possíveis terapias. Nenhuma delas é aprovada para a condição, apenas estão envolvidas em estudos do assunto. Todo tratamento medicamentoso está sujeito a reações adversas e deve ser acompanhado e orientado por médicos, farmacêuticos ou dentistas.

4.2.1. Corticosteroides

Corticosteroides são estudados para o tratamento de OGDs com base em seu mecanismo de diminuição da inflamação, a ser aplicado na região do sistema olfatório e gustatório, além de regular a função da Na^+/K^+ ATPase dos ORNs. (YAN; OVERDEVEST; PATEL, 2019; KHANI et al., 2021) Os dados presentes sobre seu uso são diversos, mas não são 100% consistentes entre si.

Em um estudo em que se foi administrado mometasona via spray nasal em pacientes com anosmia associada à COVID-19 (100 $\mu\text{g}/\text{dia}$ x 3 semanas), não foram observadas diferenças significativas ao final do tratamento (ABDELALIM et al., 2021). A administração de fluticasona spray na via nasal e triamcinolona (em pasta) na região das papilas gustativas mostrou melhoria significativa nos sintomas de OGDs no 5º dia, concomitante com irrigações salinas nasais e gargarejos (SINGH; JAIN; PARVEEN, 2021). Le Bon et al. (2021) submeteram dois grupos ao treinamento olfativo, em que um deles utilizaria também corticosteroides orais; o resultado foi melhoria da pontuação olfativa no grupo com a dupla terapia, mas este apresentou reações adversas ao tratamento (LE BON et al., 2021). Uma revisão trouxe à luz a melhora na detecção de aromas em pacientes com disfunções olfativas de múltiplas causas (infecciosas, traumáticas ou idiopáticas) após uso de dexametasona aplicada à mucosa nasal durante 4 meses (YAN; OVERDEVEST; PATEL, 2019). Combinar a irrigação de budesonida junto ao treinamento olfativo ajudou significativamente na melhoria de pacientes com disfunções olfativas (NGUYEN; PATEL, 2018).

Por outro lado, há casos em que não se observa melhora significativa. Em uma paciente com anosmia persistente por 3 meses devido à COVID-19, a terapia sistêmica com prednisona (75 mg/dia x 15 dias) junto à irrigação com betametasona, ambroxol e nafazolina por 30 dias ajudou na melhoria dos sintomas olfativos, mas sem resolução completa (VAIRA et al., 2020c). Yan, Overdevest e Patel (2019) trazem o fato que, em dois estudos utilizando prednisolona oral e/ou via spray nasal para anosmia, nenhum apresentou resultado significativo em relação ao grupo controle

(YAN; OVERDEVEST; PATEL, 2019). Da mesma forma, Eliezer et al. (2020) evidenciam trabalhos em que houve a persistência de sintomas quimiossensoriais mesmo após o uso de corticosteroides (orais ou nasais) (ELIEZER et al., 2020).

No geral, as recomendações da literatura sugerem irrigações ou sprays de corticosteroides como opcionais para tratamento de pacientes com disfunções olfativas persistentes a mais de 2 semanas; recomendações pela via oral são mais raras, já que podem apresentar outros riscos à saúde. A terapia junto à infecção aguda da COVID-19 não é recomendada (YAN; OVERDEVEST; PATEL, 2019; HOPKINS; KELLY, 2021; XU; SUNAVALA-DOSSABHOY; SPIELMAN, 2022).

4.2.2. Suplementação de zinco

O zinco desempenha o papel de fator de crescimento na via olfatória e gustatória através da ativação de células-tronco nessas regiões, além de estar presente na anidrase carbônica VI, envolvida na função salivar (KHANI et al., 2021). Sugere-se também que Zn desempenha função antiviral pela regulação da produção de interferon-alfa, além de uma das respostas da infecção viral ser a diminuição de Zn nasal (KHANI et al., 2021; NETA et al., 2021). Esse metal já demonstrou inibição *in vitro* da atividade da RNA-polimerase em coronavírus (TE VELTHUIS et al., 2010). Hoje em dia, é possível encontrar medicamentos homeopáticos para resfriados à venda nos Estados Unidos contendo Zn como principal componente de formulação. Seu uso na OGD, mesmo que bastante estudado, ainda é controverso.

Em um estudo clínico randomizado e duplo cego, a administração de 50 mg de sulfato de zinco duas vezes ao dia não resultou em melhoras significativas em pacientes com OGDs (LYCKHOLM et al., 2012). Outro estudo mostrou que a suplementação com zinco, na verdade, diminuiu o tempo de recuperação do olfato em pacientes com COVID-19 (ABDELALIM et al., 2021). O zinco já se mostrou efetivo na diminuição de sintomas associados a resfriados (LOZADA-NUR et al., 2020; NETA et al., 2021), mas seu uso para melhoria do paladar e olfato não é evidente, principalmente pois pacientes suplementados com zinco (como aqueles submetidos à diálise) não tem melhoria na função quimiossensorial (DEEMS et al., 1991).

4.2.3. Xantinas

As xantinas são estudadas para OGDs devido à inibição da fosfodiesterase, que levaria a um aumento de AMPc intracelular e despolarização celular, resultando na transmissão de sinal pelos neurônios (KHANI et al., 2021). Pacientes com anosmia e ageusia apresentam menor concentração de AMPc em suas mucosas nasais e salivares (HENKIN; VELICU, 2008). As principais xantinas estudadas para esses casos são a cafeína (também envolvida na modulação de genes dos receptores de adenosina A2A, presentes no bulbo olfatório), a pentoxifilina (também com ação anti-inflamatória) e a teofilina (KHANI et al., 2021).

Em relação à cafeína, estudos em pacientes com Parkinson demonstraram que o consumo de café melhorou as pontuações em testes olfativos, com os melhores resultados após consumo de 4 xícaras ao dia (SIDEROWF et al., 2007). Khani et al. (2021) levantam tanto estudos cuja melhora da disfunção olfativa pela administração da cafeína não foi alcançada, quando aqueles em que se foi, como ocorreu em ratos pelo bloqueio de receptores A2A com doses de 3, 10, e 30 mg/kg (KHANI et al., 2021).

Para a pentoxifilina, análises pós-comercialização relevaram que, em grupos com administração de 200 mg do fármaco (intravenoso 2x/dia ou oral 3x/dia), foi obtida melhora significativa na identificação e sensibilidade a odores. Quando esse racional da terapia oral foi aplicado a uma amostra de 6 pacientes pós-trauma durante 6 semanas, nenhum resultado foi encontrado relacionado à função olfativa. No entanto, trauma e infecções do trato respiratório podem ter desfechos diferentes e, o que funciona para uma das situações, pode não ser aplicado à outra (KHANI et al., 2021).

Na mesma revisão, a administração oral de teofilina foi favorável na melhora da função olfativa, principalmente com doses de 600-800 mg, além da administração intranasal (20 µg/dia durante 4 semanas) ter melhorado sintomas de OGDs.

Um dos problemas do uso das xantinas é a gama de reações adversas associadas ao tratamento em doses altas, como aumento de tremores, problemas gastrointestinais, taquicardia e afins (KHANI et al., 2021). Trabalhos desencorajam seu uso para OGDs na COVID-19, tendo em vista que muitos estudos envolvendo a temática não utilizam grupo-controle (HURA et al., 2020; ADDISON et al., 2021). No entanto, a cafeína pode ser usada no treinamento olfativo e gustativo devido a intensidade de seu sabor e aroma, e pode ser combinada a outros odores e alimentos. A cafeína, por fim, favorece a liberação de neurotransmissores como dopamina, levando à melhoria da função cognitiva nos pacientes (NETA et al., 2021).

4.2.4. Suplementação de ômega-3

A premissa do uso de ômega-3 em disfunções quimiossensoriais ainda é abstrata, mas permeia mecanismos de expressão genética por estarem envolvidos na membrana fosfolipídica (KHANI et al., 2021). Baixos níveis de ácido docosahexaenóico estão associados à perda de função olfativa em ratos (GREINER et al., 2001). O ácido eicosapentaenoico e docosahexaenóico mostraram redução da inflamação no epitélio olfatório na infecção por rinovírus (NETA et al., 2021). Administrar ômega-3 beneficiou pacientes com disfunção olfativa de causas variáveis (YAN et al., 2020). A BRS sugere a suplementação de ômega-3 durante sintomas persistentes de OGDs (HOPKINS; KELLY, 2021), mas seu uso deve ser evitado em alergia a peixes, risco de sangramento ou problemas hepáticos (NETA et al., 2021).

4.2.5. Vitamina A intranasal

O papel da vitamina A na OGD está associada à forma ativa dela, o ácido retinóico, que exerce papel no crescimento, diferenciação e regeneração celular, além da neuroproteção e imunomodulação, fatos que ajudam a reduzir o dano no epitélio olfatório e gustatório (ambientes de foco infeccioso e inflamatório) e proporcionam a regeneração epitelial (KHANI et al., 2021; NETA et al., 2021).

Em um estudo em que se comparou o treino olfativo sozinho e associado à vitamina A intranasal (em gotas, 10.000 U/dia) revelou melhoras significativas em pacientes com disfunção olfativa por razões infecciosas após 10 meses no grupo com vitamina A em relação àquele sem (HUMMEL et al., 2017). Por outro lado, em outro estudo, com a administração oral da mesma quantidade de vitamina A, após 3 meses, não se observou diferença em comparação com o grupo controle (REDEN et al., 2012). O BRS não obteve consenso sobre o uso ou não de gotas de vitamina A em pacientes com OGDs causadas pela COVID-19 (HOPKINS; KELLY, 2021).

4.2.6. Outros

As revisões de Khani et al. (2021) e Neta et al. (2021) elucidam outras opções farmacológicas, mas com menos evidências na literatura. A seguir, resume-se os principais pontos apresentados no trabalho (KHANI et al., 2021; NETA et al., 2021).

A insulina intranasal é estudada para OGDs tendo em vista trabalhos que demonstram seu alcance no bulbo olfatório através da via dos ORN em camundongos, junto ao seu envolvimento em receptores das células mitrales e papel neuroprotetivo (auxiliando, assim, na regeneração do epitélio olfatório. (RENNER et al., 2012). Dois estudos pontuados na revisão chamam a atenção: em um trabalho, 60% dos pacientes apresentaram melhoria do olfato com insulina intranasal em comparação à lavagem salina (28,5%); em outro estudo com mesmo design também obteve resultados positivos na detecção e discriminação de odores. (KHANI et al., 2021)

As estatinas, como a atorvastatina, têm atividade anti-inflamatória e favorecem a neurogênese e proliferação de neurônios, além da sua atividade de controle lipídico. Ela favoreceu a regeneração de ORN em camundongos, mas o tratamento gera reações adversas como dores musculares (KHANI et al., 2021).

O ácido alfa-lipóico (ALA) teria o papel de interferir na atividade da NADPH oxidase, levando à diminuição das citocinas pró-inflamatórias, além de diminuir a atividade da ACE2 em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Um estudo com 23 pacientes tratados com uma dose de 600 mg ao dia do composto, 61% tiveram melhoria nos sintomas após 4-5 meses (NETA et al., 2021). Entretanto, a terapia apresenta efeitos adversos, como confusão e tontura (VAIRA et al., 2020b). O BRS desaconselha o uso de ALA na COVID-19 para tratar OGD (HOPKINS; KELLY, 2021).

A minociclina pertence à classe das tetraciclinas e, além de seu papel como antibiótico, também possui efeitos anti-inflamatório, anti-apoptótico e anti-angiogênese. Assim, ela evitaria a apoptose de neurônios em um ambiente pró-inflamatório, evitando a persistência de OGDs, efeito já observado em camundongos. Seus benefícios já foram observados em pacientes com Parkinson e Alzheimer, logo, há certa chance de ela ser eficaz em OGDs durante a COVID-19 (KHANI et al., 2021).

A vitamina D teria um papel relacionado à imunidade celular, reduzindo o risco de infecção viral por diversos mecanismos. Baixos níveis do composto também são observados e pacientes com pneumonia viral (KHANI et al., 2021). Entretanto, por ora, não foram encontradas diferenças significativas de seus níveis em pacientes com COVID-19, ou com OGDs (ELIBOL; BARAN, 2021; CATTON; GARDNER, 2022).

Por fim, a melatonina e derivados são estudados na COVID-19 por ser anti-inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores. Por ser uma molécula pequena e anfifílica, ela passa pela barreira hematoencefálica, ajudando na permeabilidade e homeostase da via e impedindo a invasão viral do SARS-CoV-2 (KHANI et al., 2021).

CONCLUSÃO

A partir da revisão feita nos dados disponíveis em literatura, é possível identificar que disfunções olfativas e gustativas estão presente em cerca de 50% e 40% dos casos de COVID-19. A chance de elas estarem associadas à COVID-19 em comparação a outras patologias (como outras infecções no trato respiratório superior) é significativamente maior, principalmente pela possibilidade de acometerem indivíduos sem outros sintomas, como obstrução nasal por excesso de muco. Em média, os sintomas duram uma semana, mas casos persistentes podem ocorrer, a perdurar por semanas ou meses.

De fato, foram identificados alguns fatores que podem interferir na prevalência estabelecida para OGDs na COVID-19. Primeiro, trabalhos realizados com o uso de testes olfativos e gustativos validados tendem a apresentar uma maior porcentagem de pessoas com essas disfunções em comparação àqueles em que se usa autorrelato ou anamnese. Em relação às variantes do vírus SARS-CoV-2, OGDs estiveram presentes em maior proporção durante a variante Delta e em menor, na variante Ômicron. A análise sobre o impacto da vacinação nesses sintomas foi inconclusiva. Diferenças regionais foram evidentes comparando trabalhos ao redor do mundo, em que o Leste Asiático teve menor notificação de OGDs em comparação à Europa, enquanto não foram encontrados dados suficientes na América Latina para suportar hipóteses. Há dados disponíveis sobre a influência de outros fatores como sexo, idade, gravidade dos sintomas ou uso concomitante, mas eles ainda são incertos.

Em relação à forma que o vírus SARS-CoV-2 causa disfunções quimiossensoriais no ser humano, levantam-se as seguintes hipóteses para as disfunções olfativas: a desestruturação do epitélio olfatório pela invasão viral em células sustentaculares, que prejudica a função dos neurônios receptores olfativos; o envolvimento da NRP-1 ao favorecer a entrada do vírus na célula, junto à diminuição da função desempenhada pela SEMA3A, que contribui para menor sinalização desses neurônios; e a hipótese da disrupção celular não-autônoma, com dano na arquitetura nuclear das células presentes no epitélio olfatório devido a uma série de eventos. Para as disfunções gustativas, elenca-se a lesão viral nas papilas gustativas e nos neurônios responsáveis pela gustação, junto à inflamação da região gustativa e desequilíbrio da função celular pelas citocinas pró-inflamatórias; a influência da ACE2 e da NRP-1 também são estudadas, mas com menor frequência.

O impacto das OGDs na qualidade de vida é diverso, abrangendo hábitos alimentares, sentimentos evocados por aromas e sabores e atividades cotidianas. Existe uma tendência de pacientes nessa condição serem mais propensos ao desânimo e desmotivação, além de estarem mais expostos a riscos, como vazamento de gases e comida estragada. Esses pontos levantam a necessidade de profissionais de saúde estarem preparados para o manejo de casos assim.

Visto todo o cenário, pesquisadores sugerem fortemente o treino olfativo e/ou gustativo para reversão dos sintomas. Não há terapia medicamentosa aprovada para OGDs, mesmo que corticosteroides sejam estudados para reversão de casos persistentes, principalmente aqueles aplicados por lavagem ou spray na via nasal.

O presente trabalho de revisão conclui, portanto, a necessidade em se continuar a investigar as disfunções olfativas e gustativas associadas à COVID-19, de forma que os pontos aqui abordados estejam mais nítidos e, dessa forma, resultando em uma melhor abordagem terapêutica perante aqueles que sofrem com a condição.

REFERÊNCIAS

ABDELALIM, A. A. et al. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. **American Journal of Otolaryngology**, v. 42, n. 2, p. 102884, 1 mar. 2021.

ADDISON, A. B. et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 147, n. 5, p. 1704–1719, 1 maio 2021.

AL SHAKHS, A. et al. The Association of Smell and Taste Dysfunction with COVID19, And Their Functional Impacts. **Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, p. 1–6, 23 jan. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12070-020-02330-w>>. Acesso em: 7 out. 2022.

ALKODAYMI, M. S. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 5, p. 657–666, 1 maio 2022.

ANVISA. **Vacinas - Covid-19**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>>. Acesso em: 4 set. 2022.

AZAR, C.; GOKTAS, O. Efficacy of gustatory training in patients with olfactory loss. **Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 6, n. 2, 2021.

BARLOW, L. A.; KLEIN, O. D. Developing and Regenerating a Sense of Taste. **Current Topics in Developmental Biology**, v. 111, p. 401–419, 1 jan. 2015.

BOSCOLO-RIZZO, P. et al. High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. **Rhinology**, v. 59, n. 6, p. 517–527, 2021. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.4193/Rhin21.249>>. Acesso em: 21 ago. 2022.

BOSCOLO-RIZZO, P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell and taste impairment with widespread diffusion of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Omicron variant. **International forum of allergy & rhinology**, 2022a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35286777/>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

BOSCOLO-RIZZO, P. et al. Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a one-year prospective study. **European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery**, v. 279, n. 1, p. 515–520, 1 jan. 2022b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33963433/>>. Acesso em: 4 set. 2022.

BOSCUTTI, A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in SARS-CoV-2 infection: A systematic review. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 15, p. 100268, 1 ago. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100268>>. Acesso em: 26 jan. 2022.

BRANDÃO NETO, D. et al. Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Prevalences, Recovery Rates, and Clinical Associations on a Large Brazilian Sample. <https://doi.org/10.1177/0194599820954825>, v. 164, n. 3, p. 512–518, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599820954825>>. Acesso em: 15 out. 2022.

BRASIL. PORTARIA Nº 188, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2020 **Diário Oficial da União**, 3 fev. 2020. .

BRASIL. PORTARIA GM/MS Nº 913, DE 22 DE ABRIL DE 2022, 22 abr. 2022. .

BROMLEY, S. M. Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach. **American Family Physician**, v. 61, n. 2, p. 427–436, 15 jan. 2000.

BRYCHE, B. et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 89, p. 579–586, 1 out. 2020.

BUTOWT, R.; BILIŃSKA, K.; VON BARTHELD, C. Why does the Omicron Variant Largely Spare Olfactory Function? Implications for the Pathogenesis of Anosmia in COVID-19. **The Journal of Infectious Diseases**, p. jiac113–jiac113, 25 abr. 2022. Disponível em: <<https://europepmc.org/articles/PMC9129133>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

BUTOWT, R.; VON BARTHELD, C. S. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. **Neuroscientist**, v. 27, n. 6, p. 582–603, 1 dez. 2021a.

BUTOWT, R.; VON BARTHELD, C. S. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 582–603, 1 dez. 2021b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914699/>>. Acesso em: 1 ago. 2022.

CANTUTI-CASTELVETRI, L. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. **Science**, v. 370, n. 6518, 13 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abd2985>>. Acesso em: 21 set. 2022.

CATTON, G.; GARDNER, A. COVID-19 Induced Taste Dysfunction and Recovery: Association with Smell Dysfunction and Oral Health Behaviour. **Medicina 2022, Vol. 58, Page 715**, v. 58, n. 6, p. 715, 26 maio 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1648-9144/58/6/715/htm>>. Acesso em: 21 ago. 2022.

CHASTRETTE, M. Classification of Odors and Structure–Odor Relationships. **Olfaction, Taste, and Cognition**, p. 100–116, 22 dez. 2002. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/books/olfaction-taste-and-cognition/classification-of-odors-and-structureodor-relationships/3E88AD5A5FB11C5966C23D8ED89CEB16>>. Acesso em: 14 set. 2022.

COOPER, K. W. et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 219–233, 22 jul. 2020.

COPPIN, G. The COVID-19 may help enlightening how emotional food is. **npj Science of Food 2020 4:1**, v. 4, n. 1, p. 1–3, 12 ago. 2020. Disponível em:

<<https://www.nature.com/articles/s41538-020-00071-2>>. Acesso em: 8 out. 2022.

CROY, I.; NORDIN, S.; HUMMEL, T. Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. **Chemical Senses**, v. 39, n. 3, p. 185–194, 1 mar. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/chemse/article/39/3/185/502849>>. Acesso em: 8 out. 2022.

DALTON, P. et al. Olfactory assessment using the NIH Toolbox. **Neurology**, v. 80, n. 11 Suppl 3, p. S32, 3 mar. 2013. Disponível em: <[pmc/articles/PMC3662337/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211111/)>. Acesso em: 30 jul. 2022.

DAMIANO, R. F. et al. Association between chemosensory impairment with neuropsychiatric morbidity in post-acute COVID-19 syndrome: results from a multidisciplinary cohort study. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 1, p. 1–9, 28 maio 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01427-3>>. Acesso em: 15 out. 2022.

DEEMS, D. A. et al. Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 117, n. 5, p. 519–528, 1 maio 1991. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/619670>>. Acesso em: 7 out. 2022.

DICPINIGAITIS, P. V. Post-viral Anosmia (Loss of Sensation of Smell) Did Not Begin with COVID-19! **Lung 2021 199:3**, v. 199, n. 3, p. 237–238, 24 abr. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00408-021-00448-4>>. Acesso em: 9 set. 2022.

DOTY, R. L. Handbook of Olfaction and Gustation: Third Edition. **Handbook of Olfaction and Gustation: Third Edition**, p. 1–1264, 4 jun. 2015.

DOYLE, M. E. et al. Human Type II Taste Cells Express Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Are Infected by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **The American Journal of Pathology**, v. 191, n. 9, p. 1511–1519, 1 set. 2021.

DUBÉ, M. et al. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. **Journal of Virology**, v. 92, n. 17, set. 2018. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00404-18>>. Acesso em: 18 set. 2022.

ELIBOL, E.; BARAN, H. The relation between serum D-dimer, ferritin and vitamin D levels, and dysgeusia symptoms, in patients with coronavirus disease 2019. **The Journal of Laryngology and Otology**, v. 135, n. 1, p. 1, 1 jan. 2021. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7809217/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211111/)>. Acesso em: 2 out. 2022.

ELIEZER, M. et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 146, n. 7, p. 674–675, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2764417>>. Acesso em: 30 jul. 2022.

ELKHOLI, S. M. A.; ABDELWAHAB, M. K.; ABDELHAFEEZ, M. Impact of the smell loss on the quality of life and adopted coping strategies in COVID-19 patients. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 278, n. 9, p. 3307–3314, 1 set. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-020-06575-7>>. Acesso

em: 7 out. 2022.

EMA. **COVID-19 vaccines: authorised**. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised>>. Acesso em: 4 set. 2022.

ESMAEILI, M. et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction in 2019 Novel Coronavirus: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 12, n. 1, 2021. Disponível em: <[pmc/articles/PMC8724794/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348724794/)>. Acesso em: 7 set. 2022.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. e21, 1 abr. 2020.

FDA. **COVID-19 Frequently Asked Questions** . Disponível em: <<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions>>. Acesso em: 4 set. 2022.

FERRARO, S. et al. Olfactory and gustatory impairments in COVID-19 patients: Role in early diagnosis and interferences by concomitant drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 5, p. 2186–2188, 1 maio 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14634>>. Acesso em: 6 fev. 2022.

FODOULIAN, L. et al. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. **bioRxiv**, p. 2020.03.31.013268, 30 maio 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2020.03.31.013268>>. Acesso em: 18 set. 2022.

GEBHARD, C. et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. **Biology of Sex Differences 2020 11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 25 maio 2020. Disponível em: <<https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-020-00304-9>>. Acesso em: 12 set. 2022.

GEMMATI, D. et al. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, 2 maio 2020. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7278991/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3487278991/)>. Acesso em: 12 set. 2022.

GOSHTASBI, K. et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Critical Illness and Mortality in COVID-19: A Meta-analysis. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)**, v. 166, n. 2, p. 388–392, 1 fev. 2022. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/01945998211017442>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

GREINER, R. S. et al. Olfactory discrimination deficits in n–3 fatty acid-deficient rats. **Physiology & Behavior**, v. 72, n. 3, p. 379–385, 1 fev. 2001.

HANNUM, M. E. et al. Taste loss as a distinct symptom of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Chemical Senses**, v. 47, p. 1–17, 1 jan. 2022.

HAWKES, C. H.; LANG, G. A. Smell and taste disorders. **GMS current topics in**

otorhinolaryngology, head and neck surgery, v. 10, p. 1–418, 1 jan. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22558054/>>. Acesso em: 18 set. 2022.

HENKIN, R. I.; VELICU, I. cAMP and cGMP in nasal mucus: Relationships to taste and smell dysfunction, gender and age. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 31, n. 2, abr. 2008.

HOPKINS, C. et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines. **Clinical Otolaryngology**, v. 46, n. 1, p. 16, 1 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3441026/>>. Acesso em: 2 out. 2022.

HOPKINS, C.; KELLY, C. E. Prevalence and persistence of smell and taste dysfunction in COVID-19; how should dental practices apply diagnostic criteria? **BDJ In Practice** **2021 34:2**, v. 34, n. 2, p. 22–23, 8 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41404-021-0652-4>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

HUART, C. et al. Comparison of COVID-19 and common cold chemosensory dysfunction. **Rhinology**, v. 58, n. 6, p. 623–625, 2020. Disponível em: <<https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=2564>>. Acesso em: 30 jul. 2022.

HUMMEL, T. et al. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 274, n. 7, p. 2819–2825, 1 jul. 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-017-4576-x>>. Acesso em: 10 out. 2022.

HURA, N. et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 10, n. 9, p. 1065–1086, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.22624>>. Acesso em: 4 mar. 2022.

JAFEK, B. W. et al. Biopsies of human olfactory epithelium. **Chemical senses**, v. 27, n. 7, p. 623–628, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12200342/>>. Acesso em: 14 set. 2022.

KAUPP, U. B. Olfactory signalling in vertebrates and insects: differences and commonalities. **Nature Reviews Neuroscience** **2010 11:3**, v. 11, n. 3, p. 188–200, 10 fev. 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrn2789>>. Acesso em: 14 set. 2022.

KERSHAW, J. C.; MATTES, R. D. Nutrition and taste and smell dysfunction. **World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 4, n. 1, p. 3–10, 1 mar. 2018.

KHANI, E. et al. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. **European Journal of Pharmacology**, v. 912, p. 174582, 5 dez. 2021.

KIM, J. W. et al. Regional and Chronological Variation of Chemosensory Dysfunction in COVID-19: a Meta-Analysis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 36, n. 4, 25 jan. 2021. Disponível em: <<https://synapse.koreamed.org/articles/1146417?viewtype=pubreader>>. Acesso em: 3 ago. 2022.

KOSUGI, E. M. et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in

COVID-19. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 4, p. 490–496, 1 jul. 2020.

KOYAMA, S. et al. Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. **International Journal of Molecular Sciences** **2021**, Vol. **22**, Page **8912**, v. 22, n. 16, p. 8912, 18 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/16/8912/htm>>. Acesso em: 2 out. 2022.

LE BON, S. D. et al. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 278, n. 8, p. 3113–3117, 1 ago. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-020-06520-8>>. Acesso em: 9 out. 2022.

LI, Z. et al. The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding. **eLife**, v. 8, 1 out. 2019.

LOZADA-NUR, F. et al. Dysgeusia in COVID-19: Possible Mechanisms and Implications. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 130, n. 3, p. 344, 1 set. 2020. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7320705/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/)>. Acesso em: 21 ago. 2022.

LUCHIARI, H. R. et al. Does the RAAS play a role in loss of taste and smell during COVID-19 infections? **The Pharmacogenomics Journal** **2020** **21:2**, v. 21, n. 2, p. 109–115, 15 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41397-020-00202-8>>. Acesso em: 24 set. 2022.

LYCKHOLM, L. et al. A Randomized, Placebo Controlled Trial of Oral Zinc for Chemotherapy-Related Taste and Smell Disorders. **http://dx.doi.org/10.3109/15360288.2012.676618**, v. 26, n. 2, p. 111–114, jun. 2012. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15360288.2012.676618>>. Acesso em: 9 out. 2022.

MAN, K. et al. Chemosensory losses in past and active likely delta variant break-through COVID-19 cases. **Med**, v. 3, n. 7, p. 450–451, 8 jul. 2022.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA neurology**, v. 77, n. 6, p. 683–690, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>>. Acesso em: 3 ago. 2022.

MATHIEU, E. et al. **Coronavirus (COVID-19) Vaccinations**. 7. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/coronavirus>>. Acesso em: 4 set. 2022.

MIWA, T. et al. Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 127, n. 5, p. 497–503, 1 maio 2001. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/482307>>. Acesso em: 8 out. 2022.

NAIK, B. S.; SHETTY, N.; MABEN, E. V. S. Drug-induced taste disorders. **European Journal of Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 240–243, 1 jun. 2010.

NETA, F. I. et al. Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 2, p. 100035, 1 jan. 2021.

NGUYEN, T. P.; PATEL, Z. M. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. **International forum of allergy & rhinology**, v. 8, n. 9, p. 977–981, 1 set. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29901865/>>. Acesso em: 9 out. 2022.

NIDCD. **Glossary | NIDCD**. Disponível em: <<https://www.nidcd.nih.gov/glossary#P>>. Acesso em: 30 jul. 2022.

OLIVEIRA, W. Q. de; SOUSA, P. H. M. De; PASTORE, G. M. Olfactory and gustatory disorders caused by COVID-19: How to regain the pleasure of eating? **Trends in Food Science & Technology**, v. 122, p. 104–109, 1 abr. 2022.

OPAS/OMS. **Histórico da pandemia de COVID-19**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

OTSUBO, Y. et al. Improving taste sensitivity in healthy adults using taste recall training: a randomized controlled trial. **Scientific Reports 2022 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–8, 16 ago. 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-022-18255-z>>. Acesso em: 9 out. 2022.

PARMA, V. et al. More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. **Chemical Senses**, v. 45, p. 609–622, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/chemse/article/45/7/609/5860460>>.

PEKALA, K.; CHANDRA, R. K.; TURNER, J. H. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. **International forum of allergy & rhinology**, v. 6, n. 3, p. 299–307, 1 mar. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624966/>>. Acesso em: 3 out. 2022.

PETROCELLI, M. et al. Remote psychophysical evaluation of olfactory and gustatory functions in early-stage coronavirus disease 2019 patients: the Bologna experience of 300 cases. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 134, n. 7, p. 571–576, 2020. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/remote-psychophysical-evaluation-of-olfactory-and-gustatory-functions-in-earlystage-coronavirus-disease-2019-patients-the-bologna-experience-of-300-cases/C0C1ED9FC6093DB33012EED654644C1C>>. Acesso em: 9 out. 2022.

PHILPOTT, C. M.; BOAK, D. The Impact of Olfactory Disorders in the United Kingdom. **Chemical Senses**, v. 39, n. 8, p. 711–718, 1 out. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/chemse/article/39/8/711/2908178>>. Acesso em: 8 out. 2022.

PURVES, D. et al. Taste Receptors and the Transduction of Taste Signals. In: **Neuroscience**. 2ª edição ed. [s.l.] Sinauer Associates, 2001.

REDEN, J. et al. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **The Laryngoscope**, v. 122, n. 9, p. 1906–1909, 1 set. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.23405>>. Acesso em: 10 out. 2022.

RENNER, D. B. et al. Intranasal delivery of insulin via the olfactory nerve pathway. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 64, n. 12, p. 1709–1714, 12 nov. 2012.

Disponível em: <<https://academic.oup.com/jpp/article/64/12/1709/6135197>>. Acesso em: 10 out. 2022.

RUSSELL, M. W. et al. Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in immunology**, v. 11, 30 nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329607/>>. Acesso em: 21 ago. 2022.

SÁNCHEZ-JUAN, P.; COMBARROS, O. [Gustatory nervous pathway syndromes]. **Neurologia**, p. 262–271, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423043/>>. Acesso em: 18 set. 2022.

SHELTON, J. F. et al. The UGT2A1/UGT2A2 locus is associated with COVID-19-related loss of smell or taste. **Nature Genetics** 2022, v. 54, p. 121–124, 17 jan. 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41588-021-00986-w>>. Acesso em: 6 fev. 2022.

SIDEROWF, A. et al. Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 22, n. 15, p. 2249–2255, 15 nov. 2007. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.21707>>. Acesso em: 10 out. 2022.

SINGH, C. V.; JAIN, S.; PARVEEN, S. The outcome of fluticasone nasal spray on anosmia and triamcinolone oral paste in dysgeusia in COVID-19 patients. **American Journal of Otolaryngology**, v. 42, n. 3, p. 102892, 1 maio 2021.

SMITH, W. ; et al. The Effects of Olfactory Loss and Parosmia on Food and Cooking Habits, Sensory Awareness, and Quality of Life—A Possible Avenue for Regaining Enjoyment of Food. **Foods**, v. 11, n. 12, p. 1686, 8 jun. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2304-8158/11/12/1686/html>>. Acesso em: 8 out. 2022.

SPINATO, G. et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2089–2091, 26 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320008/>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

SRINIVASAN, M. Taste Dysfunction and Long COVID-19. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 647, 14 jul. 2021.

TAN, B. K. J. et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. **BMJ**, v. 378, p. e069503, 27 jul. 2022. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/378/bmj-2021-069503>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

TE VELTHUIS, A. J. W. et al. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. **PLOS Pathogens**, v. 6, n. 11, p. e1001176, nov. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>>. Acesso em: 9 out. 2022.

TONG, J. Y. et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 163, n. 1, p. 3–11, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369429/>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

VAIRA, L. A. et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. **Head & neck**, v. 42, n. 6, p. 1252–1258, 1 jun.

2020a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342566/>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

VAIRA, L. A. et al. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. **The Laryngoscope**, v. 130, n. 7, p. 1787–1787, 1 jul. 2020b. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.28692>>. Acesso em: 9 set. 2022.

VAIRA, L. A. et al. Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 134, n. 12, p. 1123–1127, 1 dez. 2020c. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/olfactory-epithelium-histopathological-findings-in-longterm-coronavirus-disease-2019-related-anosmia/0AD4B50A006E71B3C2A5F1F19182A9DD>>. Acesso em: 21 ago. 2022.

VAIRA, L. A. et al. The Effects of Persistent Olfactory and Gustatory Dysfunctions on Quality of Life in Long-COVID-19 Patients. **Life**, v. 12, n. 2, p. 141, 19 jan. 2022a. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2075-1729/12/2/141>>. Acesso em: 25 jan. 2022.

VAIRA, L. A. et al. New Onset of Smell and Taste Loss Are Common Findings Also in Patients With Symptomatic COVID-19 After Complete Vaccination. **The Laryngoscope**, v. 132, n. 2, p. 419–421, 1 fev. 2022b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34812498/>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

VIHTA, K. D. et al. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 3 ago. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917440/>>. Acesso em: 2 set. 2022.

VITALE-CROSS, L. et al. SARS-CoV-2 entry sites are present in all structural elements of the human glossopharyngeal and vagal nerves: Clinical implications. **eBioMedicine**, v. 78, p. 103981, 1 abr. 2022.

VON BARTHELD, C. S.; BUTOWT, R.; HAGEN, M. M. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 19, p. 2944–2961, 7 out. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870641/>>. Acesso em: 3 ago. 2022.

VON BARTHELD, C. S.; HAGEN, M. M.; BUTOWT, R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. 2020. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00460>>.

VON MOLITOR, E. et al. An alternative pathway for sweet sensation: possible mechanisms and physiological relevance. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology** 2020 **472:12**, v. 472, n. 12, p. 1667–1691, 8 out. 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-020-02467-1>>. Acesso em: 26 set. 2022.

WAGNER, T. et al. Augmented curation of clinical notes from a massive ehr system reveals symptoms of impending covid-19 diagnosis. **eLife**, v. 9, p. 1–12, 1 jul. 2020.

WANG, H. et al. Inflammation and Taste Disorders. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1170, n. 1, p. 596–603, 1 jul. 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.2009.04480.x>>. Acesso em: 24 set. 2022.

WANG, Z. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is Enriched in a Subpopulation of Mouse Tongue Epithelial Cells in Nongustatory Papillae but Not in Taste Buds or Embryonic Oral Epithelium. **ACS Pharmacology and Translational Science**, v. 3, n. 4, p. 749–758, 14 ago. 2020. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7409941/](https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscph.3c00041)>. Acesso em: 3 ago. 2022.

WATSON, D. L. B. et al. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. **PLOS ONE**, v. 16, n. 9, p. e0256998, 1 set. 2021. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256998>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

WHITCROFT, K. L.; HUMMEL, T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. **JAMA**, v. 323, n. 24, p. 2512–2514, 23 jun. 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766523>>. Acesso em: 9 out. 2022.

WHO. **Coronavirus disease (COVID-19)**. Disponível em: <www.who.int/health-topics/coronavirus>. Acesso em: 13 fev. 2022.

WHO. **WHOQOL - Measuring Quality of Life**. Disponível em: <<https://www.who.int/tools/whoqol>>. Acesso em: 8 out. 2022.

WHO. **Origin of SARS-CoV-2**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332197/WHO-2019-nCoV-FAQ-Virus_origin-2020.1-eng.pdf>. Acesso em: 4 set. 2022.

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 4 set. 2022a.

WHO. **Tracking SARS-CoV-2 variants**. Disponível em: <www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 4 set. 2022b.

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/table>>. Acesso em: 13 fev. 2022c.

WHO. **ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics**. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>>. Acesso em: 30 jul. 2022d.

WHO. **Statement on Omicron sublineage BA.2**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>>. Acesso em: 4 set. 2022e.

WILD, J. R. L. et al. Neuropilins: expression and roles in the epithelium. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 93, n. 2, p. 81, abr. 2012. Disponível em: <[pmc/articles/PMC3385701/](https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ijep.2c00001)>. Acesso em: 23 set. 2022.

WITT, M.; REUTTER, K. Anatomy of the Tongue and Taste Buds. **Handbook of Olfaction and Gustation: Third Edition**, p. 637–664, 4 jun. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781118971758.ch29>>. Acesso em: 3

ago. 2022.

WU, D. et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in covid-19 - A systematic review. **Auris Nasus Larynx**, v. 49, n. 2, p. 165–175, 1 abr. 2022.

WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature** **2020 579:7798**, v. 579, n. 7798, p. 265–269, 3 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>>. Acesso em: 23 set. 2022.

XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science** **2020 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–5, 24 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>>. Acesso em: 3 ago. 2022.

XU, W.; SUNAVALA-DOSSABHOY, G.; SPIELMAN, A. I. Chemosensory loss in COVID-19. **Oral Diseases**, 14 jul. 2022. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.14300>>. Acesso em: 27 ago. 2022.

XYDAKIS, M. S. et al. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 9, p. 753–761, 1 set. 2021. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S1474442221001824/>>. Acesso em: 2 set. 2022.

YAMAGISHI, M.; HASEGAWA, S.; NAKANO, Y. Examination and classification of human olfactory mucosa in patients with clinical olfactory disturbances. **Archives of otorhino-laryngology**, v. 245, n. 5, p. 316–320, nov. 1988. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3245805/>>. Acesso em: 14 set. 2022.

YAN, C. H. et al. Effect of omega-3 supplementation in patients with smell dysfunction following endoscopic sellar and parasellar tumor resection: A multicenter prospective randomized controlled trial. **Neurosurgery**, v. 87, n. 2, p. E91–E98, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://journals.lww.com/neurosurgery/Fulltext/2020/08000/Effect_of_Omega_3_Supplementation_in_Patients_With.34.aspx>. Acesso em: 10 out. 2022.

YAN, C. H.; MUNDY, D. C.; PATEL, Z. M. The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. **Laryngoscope investigative otolaryngology**, v. 5, n. 2, p. 187–193, 1 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337347/>>. Acesso em: 25 jul. 2022.

YAN, C. H.; OVERDEVEST, J. B.; PATEL, Z. M. Therapeutic use of steroids in non-chronic rhinosinusitis olfactory dysfunction: a systematic evidence-based review with recommendations. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 9, n. 2, p. 165–176, 1 fev. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.22240>>. Acesso em: 2 out. 2022.

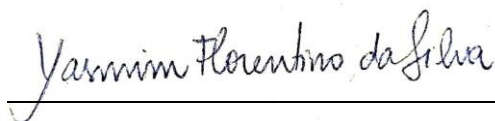
YAO, L. et al. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. **Brain Imaging and Behavior**, v. 12, n. 5, p. 1355–1362, 1 out. 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11682-017-9807-7>>. Acesso em: 18 set. 2022.

YOM-TOV, E.; LEKKAS, D.; JACOBSON, N. C. Association of COVID19-induced anosmia and ageusia with depression and suicidal ideation. **Journal of affective disorders reports**, v. 5, p. 100156, jul. 2021. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34075369/>>. Acesso em: 7 out. 2022.

YOUNG, J. et al. SEMA3A deletion in a family with Kallmann syndrome validates the role of semaphorin 3A in human puberty and olfactory system development. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 27, n. 5, p. 1460–1465, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22416012/>>. Acesso em: 23 set. 2022.

ZAZHYTSKA, M. et al. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. **Cell**, v. 185, n. 6, p. 1052- 1064.e12, 17 mar. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35180380/>>. Acesso em: 21 ago. 2022.



Data e assinatura da aluna
Yasmim Florentino da Silva
18/10/2022



Data e assinatura da orientadora
Prof^a. Dr^a. Carolina Demarchi Munhoz
19/10/2022